

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit
dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

Vergleich von Drug-Eluting Stents und konventionellen Bare-Metal Stents im Langzeitverlauf bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Andrea Sommer

aus Bad Homburg v.d.H.
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
14.12.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Bernhard Maisch

1. Korreferent: Prof. Dr. Reiner Mengel

*Für meine Oma Lisa
und
meine Eltern*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	1
1.2 Historische Entwicklung des Herzkatheters	1
1.3 Aktueller Wissensstand.....	4
1.3.1 Bare-Metal Stent versus Drug-Eluting Stent	4
1.3.2 Drug-Eluting Balloon	4
1.3.3 Aorto-Coronarer-Venen-Bypass.....	5
1.3.3.1 Perkutane Koronarintervention versus Aorto-Coronarer-Venen-Bypass.....	6
1.3.3.2 Drug-Eluting Stent versus Bare-Metal Stent im Aorto-Coronaren-Venen-Bypass	7
2 Fragestellung	8
3 Patienten und Methoden.....	9
3.1 Patienten.....	9
3.2 klinische und kardiovaskuläre Charakteristika	10
3.3 Statistische Analyse	13
3.4 Definitionen	14
3.4.1 Definition der Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit	14
3.4.2 Definition der kardiovaskulären Charakteristika.....	17
3.4.3 Definition des Follow-up.....	22
3.4.3.1 Art der Nachuntersuchung	22
3.4.3.2 Major Adverse Cardiac Events	22
3.4.3.3 Grad der Restenose	22
3.4.3.4 Intervention anderes Gefäß	22
3.4.3.5 Zeit des Follow-up in Tagen	23
3.4.3.6 zensierte versus nicht zensierte Daten.....	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents <i>in verschiedenen Patienten</i>	24
4.1.1 Patienten	24
4.1.2 klinische und kardiovaskuläre Charakteristika	24

4.1.2.1 Anamnesen der Patienten	24
4.1.2.2 Kardiovaskuläre Charakteristika	27
4.1.3 Nachuntersuchung	30
4.1.3.1 Allgemein	30
4.1.3.2 Überlebenszeitanalysen	31
4.1.3.3 Patienten mit mehreren Stents	36
4.1.3.4 Target Lesion Revascularisation bei Diabetikern	38
4.2 Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents <i>in einem Patienten</i>	39
4.2.1 Patienten	39
4.2.2 klinische und kardiovaskuläre Charakteristika	39
4.2.2.1 Anamnesen der Patienten	39
4.2.2.2 Kardiovaskuläre Charakteristika	42
4.2.3 Nachuntersuchung	45
4.2.3.1 Allgemein	45
4.2.3.2 Überlebenszeitanalysen	47
4.2.3.3 Target Lesion Revascularisation bei Diabetikern	50
4.3 Läsionsbezogene Auswertung	51
4.4 Vergleich der Stenttypen	54
 5 Diskussion	 55
5.1 Diskussion der Methoden	55
5.1.1 Statistische Methoden	55
5.1.2 Datenerhebung und Auswertung	57
5.2 Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1 Risikofaktoren	58
5.2.2 Vergleich der Marburger Patienten mit anderen Studien	59
5.2.3 Vergleich der Ergebnisse	61
5.2.3.1 Allgemein	61
5.2.3.2 Endpunkte Major Adverse Cardiac Events, Target Lesion Revascularisation und Target Vessel Revascularisation <i>in verschiedenen Patienten</i>	64
5.2.3.3 Endpunkte Major Adverse Cardiac Events, Target Lesion Revascularisation und Target Vessel Revascularisation <i>in einem Patienten</i>	68
5.2.3.4 Endpunkte Myokardinfarkt, Bypassoperation und Tod	70
5.2.3.5 Patienten mit mehreren Stents	72
5.2.3.6 Diabetiker	73
5.2.3.7 Läsionsbezogene Auswertung von Gefäßtyp, Läsionstyp und Bifurkationen ...	75
5.3 Limitationen des Registers	76

6 Zusammenfassung	78
7 Literaturverzeichnis	80
8 Anhang	97
8.1 Abbildungsverzeichnis	97
8.2 Tabellenverzeichnis	98
8.3 Lebenslauf	100
8.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer	101
8.5 Danksagung	102
8.6 Ehrenwörtliche Erklärung	103
8.7 Summary	104
8.8 Tabellen zu den Abbildungen	106

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria Carotis Interna
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AP	Angina Pectoris
ASS	Aceylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-Metal Stent(s)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
DEB	Drug-Eluting Balloon
DES	Drug-Eluting Stent(s)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HDL	High Density Lipoprotein
HS	Hauptstamm
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
ISR	In Stent Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending coronary (= RIVA)
LDL	Low Density Lipoprotein
LIMA	linke A. (thoracica) mammaria interna
LLL	Late Lumen Loss
LV	linksventrikuläre
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event(s)
MACE	Major Adverse Cardiac Event(s)
MI	Myokardinfarkt
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NSTEMI	non-ST-segment-elevation myocardial infarction (= Nicht-ST-Elevationeninfarkt)
NYHA	New York Heart Association

OGTT	oraler Glukose-Toleranztest
OP	Operation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PES	Paclitaxel-Eluting-Stent
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
Py	Packyear
RCA	Right Coronary Artery (= rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RD	Ramus diagonalis
RIMA	rechte A. (thoracica) mammaria interna
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
RM	Ramus marginalis
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
SES	Sirolimus-Eluting Stent
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ST	Stentthrombose
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction (= ST-Elevationsinfarkt)
TLR	Target Lesion Revascularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach

Abkürzung von Studiennamen

ARTS I und II	Arterial Revascularization Therapies Study I und II
DECODE	A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in the Treatment of Diabetic Patients with Native Coronary Artery Lesions
DES DIABETES	Drug-Eluting Stent in patients with DIABETES mellitus

DiabeDES	The Diabetes and Drug-Eluting Stent (DiabeDES) Randomized Angiography Trial
DIABETES	The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent Trial
ERACI II	The Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multiple Vessel Disease
ISAR-DESIRE	Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for In-Stent Restenosis trial
ISAR-DIABETES	Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Do Diabetic Patients Derive Similar Benefit From Paclitaxel-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents
LONG DES II	Randomized Comparison of the Efficacy of Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent in the Treatment of Long Native Coronary Lesions trial
MASS II	Medicine, Angioplasty, or Surgery Study
PACCOCATH ISR	In-Stent Restenosis by Paclitaxel-Coated Balloon Catheters
PEPCAD	Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery
PEPCOPS	The Paclitaxel-Eluting Coroflex TM Please Stent Pilot Study
RAVEL	RANdomized study with the sirolimus-eluting Bx VELOCITY balloonexpandable stent
REALITY	Prospective, randomized comparative trial
RRISC	Reduction of Restenosis In Saphenous vein grafts with Cypher sirolimus-eluting stent
SCANDSTENT	The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease
SCORPIUS	German Multicenter Randomized Single Blind Study of the CYPHER Sirolimus Eluting Stent in the Treatment of Diabetic Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions
SIRIUS	SIRRollmUS-coated Bx Velocity stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions
SIRTAX	Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization trial
SORT OUT II	The Danish Organization on Randomized Trials With Clinical Outcome

SOS	Stenting Of Saphenous Vein Grafts
SoS	Stent or Surgery Trial
SYNTAX	Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery
TAXi	Prospective Randomized Comparison between Paclitaxel and Sirolimus Stents in the Real World of Interventional Cardiology trial
TAXUS II, IV ,V,VI	Randomized Studies with Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels. Die KHK manifestiert sich in Form von stabiler oder instabiler Angina Pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt [28]. Die Arteriosklerose ist eine systemische, inflammatorische Erkrankung der elastischen und muskulären Arterien. Endotheliale Dysfunktionen führen zur Invasion von Monozyten in der Gefäßwand, die mit pathologischen Lipidablagerungen zur Entwicklung der arteriosklerotischen Plaque führen. Die lipidbeladenen Schaumzellen entwickeln sich im weiteren Verlauf zu fibröser Plaque, die zunehmend die Elastizität des Gefäßes vermindert und dieses verengt.

Trotz Kenntnis der Risikofaktoren und der dadurch möglichen Präventionsmöglichkeiten steht die KHK an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland und den westlichen Industrienationen. 2007 starben 43,4% der Deutschen an einer Erkrankung des Herz- Kreislaufsystems. Von dieser Gruppe starben wiederum 7,4% aufgrund eines Myokardinfarktes [108]. Haupttodesursache sind tödliche Kammerarrhythmien, insbesondere Kammerflimmern, an denen der Patient noch vor Eintreffen des Notarztes verstirbt. Es ist nachvollziehbar, dass immer mehr Anstrengungen unternommen werden um Therapiemöglichkeiten der KHK zu perfektionieren und neue effektivere Therapiemöglichkeiten aufzufinden.

1.2 Historische Entwicklung des Herzkatheters

Der erste entscheidende Schritt in der Geschichte des Herzkatheters war die Beschreibung der Blutzirkulation durch William Harvey 1628. Die erste Herzkatheteruntersuchung an einem lebenden Pferd wurde 1711 durch den Physiologen Steven Hales durchgeführt. Im 18. Jahrhundert wurden erstmalig die Krankheitsbilder der Arterienverkalkung durch Jean-Baptiste Senac (1749) und der Angina Pectoris durch William Heberden (1768) beschrieben. Den Begriff des Herzkatheters definierte

Bernard 1844. Er nutzte den Herzkatheter zur intrakardialen Blutdruckmessung an Pferden [82].

Die Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad Roentgen 1885 stellte die Voraussetzung für Dr. Werner Forssmann dar, der 1929 den ersten dokumentierten Rechtsherzkatheter im Selbstexperiment durchführte. Forssmann hatte die Absicht einen Weg für intrakardiale Injektionen zur schnellen örtlichen Arzneibehandlung zu finden, ohne die Herzwand durchstechen zu müssen. Er führte den Katheter in die Brachialvene ein, schob ihn 65 cm bis in das rechte Atrium vor und überprüfte die Lage des Katheters im Röntgenbild [39, 40]. 1941 nutzten Cournand et al. den Herzkatheter um diagnostische Messungen des Herzzeitvolumens vorzunehmen [25]. Die Seldinger-Methode, eine Methode zur Punktion von Blutgefäßen zum Zweck der Katheterisierung, wurde 1953 von dem Radiologen Seldinger entwickelt [96]. 1956 erhielten Forssmann, Cournard und Richards den Nobelpreis für Medizin aufgrund ihrer Arbeiten über Herzkatheter.

Dr. Mason Sones schuf durch die Entwicklung des Koronarangiogramms ab 1958 die Möglichkeit das Herz mit seinen Gefäßen durch spezielle Katheter über den Zugang der Brachialarterie mit Kontrastmittel darzustellen. Damit war der Grundstein zu einer detaillierten Darstellung der Koronargefäße, insbesondere aber auch zu wissenschaftlichen Untersuchungen des Koronarsystems beim Menschen, gelegt [73, 106]. Dr. Charles Dotter entwickelte 1964 das Konzept der transluminalen Angioplastie und prägte den Begriff „Stent“. Er glaubte, dass Stenosen bei zeitweilig eingeführter Schienung langfristig offen gehalten werden können. Die Dotter-Technik diene als minimalinvasive Angioplastie von Becken- oder Beinarterien. Sie beinhaltete die Benutzung mehrere Katheter mit ansteigendem Durchmesser zur Eröffnung verschlossener Arterien und dadurch die Verbesserung des Blutflusses. Im engeren Sinn wurden bei der Technik nach Dotter keine Ballonkatheter verwendet. Judkins perfektionierte den transfemorale Zugang mit speziellen vorgebogenen Kathetern [30]. 1967 wurde die Judkins Technik zur Koronarangiographie eingeführt.

Wegweisend für die Wiederherstellung des Blutflusses stenosierter Herzkranzgefäße wurde die 1967 eingeführte erste Bypassoperation durch den argentinischen Herzchirurgen Rene G. Favaloro [34, 35].

Grüntzig modifizierte die Methode von Dotter und Judkins, da das Vorwärtsbringen des Katheters in den Arterien ein erhöhtes Embolisationsrisiko mit sich brachte. Er entwickelte einen Ballon der über einen doppelumigen Dilatationskatheter eingeführt

wurde. 1974 gelang ihm die erste periphere Ballonangioplastie in einer Beinarterie eines Patienten. 1977 führte Grüntzig die erste PTCA (Perkutane Transluminale Koronarangioplastie) bei einem männlichen Patienten mit stabiler Angina Pectoris und hochgradiger LAD-Stenose erfolgreich durch [47, 48]. Die PTCA beinhaltet das Einführen eines Ballons durch einen Führungskatheter in das stenosierte Herzkranzgefäß. Durch das Aufblasen des Ballons kommt es zu einer Komprimierung der arteriosklerotischen Plaque und zur Dislokation des Plaquematerials in Richtung der Gefäßwand. Verschluss und Restenose durch Elastic recoil (elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand) und negatives Remodelling (lumenreduzierender Umbau der Gefäßwand) des Gefäßes waren die häufigsten Gründe für eine Reduzierung des Langzeiterfolges nach der transluminalen Angioplastie [69]. Die Entwicklung von intravaskulären Stents sollte diese Probleme beheben. Die erstmalige Implantation einer koronaren Gefäßstütze führten 1986 Sigwart und Puel in Kombination mit einer PTCA durch [102]. Der Stent, ein 15-20 mm langes Röhrchen aus einem gitterförmigen Drahtgeflecht, wird über einen Ballon im erkrankten Gefäß platziert. 1994 wurde der erste Koronarstent, ein Bare-Metal Stent (BMS), durch die FDA (U.S. Food and Drug Administration) zum medizinischen Einsatz am Menschen zugelassen. Die Zahl an wiederholten Eingriffen zur Revaskularisierung wurde durch die geringere Rate an Gefäßverschlüssen und eine Verminderung der Restenose im Gegensatz zur alleinigen Ballondilatation reduziert [38, 98]. Jedoch kam es zu neuartigen Risiken, den Stentthrombosen, durch erhöhte Gerinnungsaktivität im Bereich der Stentstreben. Hauptverantwortlich für die In Stent Restenose ist die Neointimaproliferation. Sie manifestiert sich in einer überschießenden Vermehrung von Zellen (glatte Muskelzellen und Myofibroblasten) in der Gefäßwand, die durch die Streben des Stents wuchern und das Gefäß erneut verengen. Durch gezielten Einsatz von Medikamenten kann das Zellwachstum gehemmt werden, ohne dabei die Regeneration der Gefäßwand zu behindern. Dieser Ansatz führte zur Entwicklung der Drug-Eluting Stents (DES), die aus einem konventionellen Stent mit einer Polymerbeschichtung bestehen, in die der antiproliferative Wirkstoff integriert ist. Über mehrere Wochen hinweg wird das Medikament an das umliegende Gewebe abgegeben. Dort verhindert der Wirkstoff die Zellteilung und damit die Vermehrung der Gefäßmuskelzellen. Der erste DES (Cypher[®], Sirolimus-Eluting Stent (SES), Cordis Corporation, a Johnson & Johnson company) wurde 2002 in Europa und 2003 in den USA zugelassen. 2004 kam der TAXUS[®] Stent (Paclitaxel-Eluting Stent (PES), Boston Scientific) auf den Markt [46].

Die freigesetzten Medikamente hemmen einerseits die überschießende Intimahyperplasie, andererseits kommt es aber zu einer verzögerten Endothelialisierung der Stentstreben mit dadurch bedingter verlängerter Gefahr einer Stentthrombose. Außerdem ist die Konzentration des freigesetzten Medikamentes an den Stentstreben höher und somit nicht gleichmäßig auf den gesamten Gefäßabschnitt verteilt [56].

Zur Vermeidung von Major Adverse Cardiac Events (MACE) und Stentthrombosen hat sich die duale Plättchenhemmung (Aspirin, Thienopyridine) im Besonderen bei DES als unabdingbar erwiesen. Eine vorzeitige Unterbrechung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung geht mit einem deutlich gesteigerten Risiko für Stentthrombosen einher [43].

1.3 Aktueller Wissensstand

1.3.1 Bare-Metal Stent versus Drug-Eluting Stent

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit dem Vergleich von Bare-Metal Stents (BMS) und Drug-Eluting Stents (DES) bezogen auf spezielle Risikogruppen. Hierzu zählen z.B.: Patienten mit ST-Hebungsmyokardinfarkt [19, 67, 74, 107, 113] und Diabetiker [4, 18, 29, 51, 72, 75, 88]. Des Weiteren werden die Stents in kleinen [77, 85] oder großen (Durchmesser > 3,5 mm) [85, 128] Gefäßen und in Bifurkationen verglichen und bei chronisch totaler Okklusion der Arterien [114, 124] untersucht. Beobachtungen der Stents bei on und off label Indikationen sind ebenfalls Bestandteil aktueller Studien [15, 126, 124]. Ein zentrales Thema stellt die Behandlung von Restenosen dar [57, 71, 119].

1.3.2 Drug-Eluting Balloon

Eine neue Generation in den unkonventionellen Koronarmethoden wurde durch Paclitaxel freisetzende Ballone (DEB) eingeführt. Sie sollen speziell bei Risikoläsionen (kleines Gefäß, Bifurkation, In Stent Restenose) verwendet werden. Wird der Ballonkatheter zur Erweiterung verengter Arterien eingesetzt, wandert der wachstumshemmende Wirkstoff während der einmaligen Dilatation von 30 bis 60 Sekunden in die Gefäßwand. Der Vorteil gegenüber einem DES soll darin bestehen, dass eine homogene Medikamentenverteilung in die Gefäßwand möglich ist und keine metallische Gefäßstütze im Patienten verbleibt. Bei In Stent Restenosen wird keine zusätzliche Metallschicht in die schon gestentete Läsion eingebracht. Des Weiteren

bleibt die normale Gefäßanatomie erhalten und eine verringerte Plättchenhemmungstherapie ist möglich [68., 91].

Die PACCOCATH ISR I Studie stellte die Anwendung eines konventionellen PTCA Ballons der eines Paclitaxel freisetzenden Ballons bei In Stent Restenosen in Koronararterien des Menschen gegenüber. In Bezug auf die Restenoserate (43% vs. 5%), den angiographischen Lumenverlust im Stent (0,76 mm vs. 0,09 mm) nach 6 Monaten und die MACE Rate (31% vs. 4%) nach 12 Monaten schnitt der beschichtete Ballon signifikant besser ab [92]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die ISR II Studie [93].

Die PEPCAD II Studie verglich den Taxus[®]Liberté[®] Stent (Boston Scientific) mit dem SeQuent[®]Please Ballon (B. Braun Melsungen AG), die beide Paclitaxel freisetzen. In Segment Late Lumen Loss nach 6 Monaten unterschied sich signifikant mit einem Vorteil des Ballons. Restenosen traten bei 20% der DES vs. 7% der DEB ($p = 0,06$) auf. Nach 12 Monaten lag die MACE Rate bei 22% der DES vs. 9% der DEB ($p = 0,08$). TLR erfolgte bei 6% der DES vs. 15% der DES ($p = 0,15$). Der DEB scheint mindestens genau so effektiv zu sein wie der DES [119].

In der randomisierten PEPCAD III Studie wurden an 600 Patienten mit komplexen de-novo-Läsionen zum Vergleich der Coroflex[®] DEBlue (bestehend aus SeQuent[®]Please Ballon und aufmontiertem unbeschichtetem CoCr-Coroflex[®]Blue, B. Braun Melsungen AG) und der Cypher[®] Stent untersucht. Nach 9 Monaten lagen In Stent Late Lumen Loss bei dem DEB bei 0,41 mm vs. 0,16 mm beim SES ($p < 0,001$) und TLR war 10,5% DEB vs. 4,7% SES ($p < 0,01$). Damit schnitt der DEB schlechter ab als der SES [49].

PEPCAD IV testet aktuell in de-novo-Läsionen bei Diabetikern die Effektivität von Coroflex[®]DEBlue (bestehend aus SeQuent[®]Please Ballon und aufmontiertem unbeschichtetem CoCr-Coroflex[®]Blue, B. Braun Melsungen AG) im Vergleich mit dem Paclitaxel freisetzenden Taxus[®]Liberté[®] Stent [5].

1.3.3 Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

Bei Mehrgefäßerkrankung gibt es zwei alternative Behandlungswege: die Bypassoperation oder die PCI (perkutane Koronarintervention). Ein Teil der Studien beschäftigt sich mit dem Vergleich Bypassoperation versus PCI. Weitere Studien prüfen die Wirkungsweise nach Implantation eines DES oder BMS in einem Bypassgefäß.

1.3.3.1 Perkutane Koronarintervention versus Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

In der randomisierten SYNTAX Studie wurde die Wirksamkeit von Bypassoperation und DES Implantationen (Taxus[®]Express[®] Stent) verglichen. MACE oder Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) waren nach 12 Monaten mit 17,8% vs. 12,4% ($p = 0,002$) signifikant höher in der PCI Gruppe, hauptsächlich aufgrund der erhöhten Rate an wiederholten Revaskularisierungen (13,5% vs. 5,9%, $p < 0,001$). Die Endpunkte Tod und Myokardinfarkt traten in beiden Gruppen nach 12 Monaten ähnlich oft auf. Überlegen war die Katheterintervention mit Stentimplantation bei der Häufigkeit des Auftretens von Schlaganfällen (0,6% vs. 2,2% bei ACVB, $p = 0,003$). Zusammenfassend wurde der ACVB bei Dreigeßäßerkrankung und Erkrankung der linken Koronararterie als Standardtherapie weiterhin empfohlen [99].

Die randomisierte ARTS I Studie verglich PCI mit BMS im Gegensatz zu einem ACVB in Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung. Nach 5 Jahren unterschieden sich die Sterblichkeit, sowie die Häufigkeit eines Myokardinfarktes oder Apoplex in den beiden Gruppen nicht signifikant. Die Ereignisfreiheit von MACCE lag in der BMS Gruppe bei 58,3% und in der ACVB Gruppe bei 78,2% ($p < 0,0001$). Die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung war in der BMS Gruppe höher (30,3%) als in der ACVB Gruppe (8,8%) ($p < 0,001$) [100].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der ERACI II Studie [87] und der MASS II Studie [55]. Die SoS Studie zeigte im Gegensatz zu den oben genannten Studien nach 6 Jahren einen signifikanten Unterschied in der Todesrate zwischen Patienten der PCI Gruppe und der ACVB Gruppe (10,9% PES vs. 6,8% ACVB) [11]. Eine Metaanalyse der vier genannten Studien zeigte, dass der ACVB im Gegensatz zur PCI mit BMS einen Vorteil in Bezug auf eine niedrigere MACE/MACCE Wahrscheinlichkeit und eine erneute Revaskularisierungsrate hat [26].

In der ARTS II Studie wurde das Auftreten eines Ereignisses im Vergleich PCI mit SES oder BMS oder Bypassoperation bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung beobachtet. Nach 5 Jahren war die Überlebensrate ähnlich in allen Gruppen. Die Ereignisfreiheit des kombinierten Endpunktes aus Tod, Apoplex und MI lag in der SES Gruppe bei 87,1% und war vergleichbar mit der ACVB Gruppe (86,0%) aber höher als in der BMS Gruppe (81,9%). Die MACCE Rate in der SES Gruppe (27,5%) war aufgrund häufigerer Revaskularisierungsmaßnahmen signifikant höher als in der ACVB Gruppe (21,1%), aber geringer als in der BMS Gruppe (41,5%, $p < 0,001$) [101].

1.3.3.2 Drug-Eluting Stent versus Bare-Metal Stent im Aorto-Coronaren-Venen-Bypass

In der randomisierten SOS Studie wurden PES (Taxus[®] Stent) mit BMS in Venengrafts (Vena saphena) verglichen. Eine Restenose im Venengraft trat bei 57% der BMS und bei 11% der PES auf ($p < 0,0001$). Nach 1,5 Jahren hatten PES Patienten weniger TLR (28% vs. 5%, $p = 0,003$). Die Häufigkeit der Endpunkte Myokardinfarkt (31% BMS vs. 15% PES) und Tod (5% BMS vs. 12% PES) unterschieden sich nicht signifikant [13].

Twisk et al. fanden im Vergleich SES und PES vs. BMS in Venengrafts nach 4 Jahren keinen Unterschied in der Überlebensrate (77,5% DES vs. 73,0% BMS). Die Ereignisfreiheit von MACE (61,5% vs. 46,8%) und TVR (81,6% vs. 69,0%) war signifikant höher in der DES Gruppe [116]. Die RRISC Studie zeigte, dass nach 6 Monaten In Stent Late Lumen Loss bei dem Cypher[®] Stent (0,38 mm vs. 0,79 mm, $p = 0,001$) und die In Stent Restenose Rate (11,3% vs. 30,6%, $p = 0,024$) geringer waren als bei dem BMS. TLR war mit 5,3% vs. 21,6% und TVR mit 5,3% vs. 27% signifikant niedriger in der SES Gruppe. Tod und MI unterschieden sich nicht signifikant. Die MACE Rate nach 6 Monaten lag bei 15,8% der SES vs. 29,7% der BMS ($p = 0,15$) [120]. Die DELAYED RRISC Studie zeigte, dass nach 32 Monaten mehr SES Patienten (29%) als BMS Patienten (0%) verstorben waren ($p < 0,001$). Die verminderte Rate an erneuten Revaskularisierungen nach 6 Monaten ging beim verlängerten Follow-up verloren [121].

2 Fragestellung

Ziel dieser Dissertation war es, die im Universitätsklinikum Marburg implantierten Drug-Eluting Stents (Coroflex[®]Please, Taxus[®]Liberté[®] und Taxus[®]Express[®]) mit den Bare-Metal Stents (Coroflex[®] und Coroflex[®]Blue) zu vergleichen. Es sollte geklärt werden, ob Patienten nach DES Implantation im Gegensatz zu Patienten mit BMS Implantation einen Vorteil im Hinblick auf ein reduziertes Auftreten von Major Adverse Cardiac Events (MACE) hatten. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden im Marburger Stent Register alle Patientengruppen eingeschlossen, die einen Stent erhalten haben, sodass ein Gesamtüberblick erreicht werden konnte.

In dieser Arbeit wird besonders auf die mit einer Restenose einhergehende Anzahl erforderlicher Reinterventionen in der ehemaligen Zielläsion - target lesion revascularisation (TLR) eingegangen. Diese wird auch speziell auf das Zielgefäß bezogen ausgewertet. Auch die Darstellung und Interpretation der Ereignisfreiheit von den kardialen Endpunkten: Tod, ACVB-OP, Herzinfarkt oder target vessel revascularisation (TVR) - im Sinne der MACE wurden in dieser Untersuchung berücksichtigt.

Individuellen Risikoprofile der KHK, wie zum Beispiel: Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypertonie, Hyperlipidämie der Patienten sowie Daten zum implantierten Stent (Stentlänge und Stentdurchmesser) und kardiovaskuläre Charakteristika (Zielgefäß, Myokardinfarkt vor PCI) wurden in die Auswertung einbezogen.

Folgende Teilaspekte wurden untersucht:

- Patienten, die nur DES oder nur BMS erhalten haben werden in Bezug auf MACE (Tod, ACVB-OP, MI, TVR, TLR) verglichen.
- Es wurde ein Stentvergleich BMS vs. DES innerhalb *eines Patienten* in Bezug auf TVR, TLR und MACE durchgeführt.
- Der Vergleich BMS vs. DES bei Diabetikern wurde bezüglich der TLR Rate analysiert.
- Die läsionsbezogene (Zielgefäß, Läsionstyp, Bifurkation) TLR Rate bezüglich aller dokumentierten Stentimplantationen wurde ausgewertet.

Die Daten wurden mittels der Software SPSS 17 für Windows ausgewertet. Für die Überlebenszeitanalyse wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Daten von Patienten ausgewertet, die in der Zeit vom 2.1.2004 bis zum 29.12.2006 eine Stentimplantation im Marburger Universitätsklinikum erhalten haben. Es wurden sämtliche Fälle mit den zu untersuchenden Stents (BMS Stents: Coroflex[®], Coroflex[®]Blue; DES Stents: Coroflex[®]Please, Taxus[®]Liberté[®] und Taxus[®]Express[®]) ausnahmslos in die Studie aufgenommen. Patienten bei denen keine Kontrolluntersuchung stattgefunden hat, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei jedem Patienten war eine Implantation von mindestens einem Stent in ein natives oder Bypassgefäß erfolgt. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte routinemäßig für mindestens einen Monat bei BMS- und für 6-12 Monate bei DES Implantation. Insgesamt wurden Daten von 1691 Stentimplantationen bei 869 Patienten gewertet.

Hauptendpunkt der Studie war die Häufigkeit und die Zeitdauer bis zum Eintritt eines major adverse cardiac events (MACE) (Definition siehe Kapitel.3.4.3.2).

Zur Nachbeobachtung wurden Herzkatheteruntersuchungen herangezogen. Falls keine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde, berücksichtigte man stationäre oder ambulante Behandlungen. Patienten, die nicht mehr im Marburger Klinikum vorstellig waren, wurden durch eine telefonische Befragung oder schriftliche Rückmeldungen durch einen standardisierten Brieffragebogen kontaktiert. Eine klinische Nachuntersuchung im Sinne einer Rekoronarangiographie wurde 6 Monate nach Stentimplantation angestrebt.

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt (Abb. 1):

- Patienten, die nur BMS erhalten haben,
- Patienten, die nur DES erhalten haben und
- Patienten, die sowohl DES als auch BMS erhalten haben.

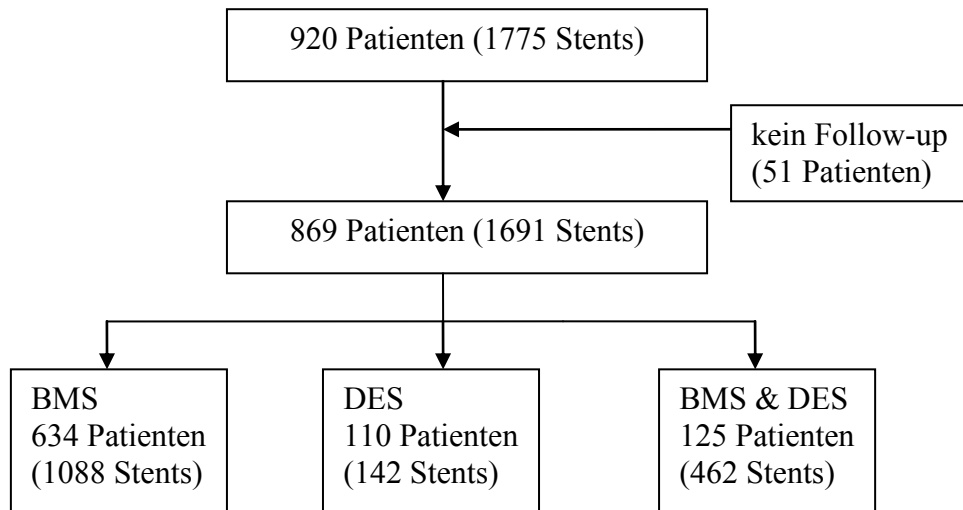


Abb. 1: Patienten- und Stentverteilung

Insgesamt wurden 869 Patienten berücksichtigt, die zusammen 1691 Stents erhalten haben. Männliche Patienten waren mit 77,8% ($n = 676$) und weibliche Patientinnen mit 22,2% ($n = 193$) vertreten. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Revaskularisierung durch den Stent bei $65,5 \pm 10,6$ Jahren. Die Altersverteilung erstreckte sich von 37 Jahren bis zu 92 Jahren. Der Median lag bei 67,0 Jahren

3.2 klinische und kardiovaskuläre Charakteristika

Die verwendeten Daten (Tabellen 1-4) wurden durch das EDV-Programm CARDAS 3000 des Herzkatheterlabors sowie durch Arztbriefe und Ergebnisse von Laboruntersuchungen aus dem Orbis Programm gewonnen. Für die genaue Analyse des Krankheitsverlaufs der Patienten wurden die Arztbriefe und Herzkatheterberichte in die Datenanalyse einbezogen.

Folgende Parameter wurden in der Datenbank erfasst:

Tabelle 1: Basisdaten der Patienten

Basisdaten
Alter (Jahre)
Geschlecht

Tabelle 2: Anamnese der Patienten und Risikofaktoren für KHK

Anamnese	
BMI (kg /m ²)	
Arterielle Hypertonie	
Hyperlipidämie	
Nikotinabusus	Nie Raucher Aktiver Raucher Ehemaliger Raucher
Packyears	
Diabetes mellitus	Nein Diätetisch eingestellt Orale Medikation Insulin
Diabetesdauer	Zeit seit Erstdiagnose
Familiäre Belastung	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
A. Carotis interna Stenose	
Z.n. Apoplex	
Z.n. Akutem Myokardinfarkt	
Z.n. ACVB OP	
Z.n. PCI	
Chronische Niereninsuffizienz	
Krebserkrankung	kuriert
Status Krebserkrankung	aktiv nein
Chemotherapie	ja, Brustbereich
Strahlentherapie	ja, andere Lokalisation

BMI: Body Mass Index, ACVB OP: Aorto–Coronare-Venenbypass-Operation, PCI: Perkutane Coronarintervention

Tabelle 3: kardiovaskuläre Charakteristika der Patienten

kardiovaskuläre Charakteristika	
Herzkatheter Datum	
CCS Klassifikation	0-4
Akuter Myokardinfarkt	nein STEMI NSTEMI
Ergometrie	Nein Ja, auffällig Ja, unauffällig
Myokardszintigraphie	Nein Ja, auffällig Ja, unauffällig
Herzinsuffizienz NYHA	0-4
Schweregrad der KHK	1-3
Systolischer Blutdruck	
Diastolischer Blutdruck	
LV Ejektionsfraktion (%)	
Zielgefäß Stent	RIVA RCX RCA Hauptstamm Ramus Diagonalis Ramus Marginalis RPLD, RIVP Venengraft Ramus intermedius
Lokalisation	Proximal Medial Distal
Bifurkationsläsion	
Läsionstyp	A B1 B2 C
Grad der Stenose	
Reintervention am Gefäß	
Stentart	Coroflex® Coroflex ®Blue Coroflex® Please Taxus® Liberté® Taxus® Express®
Stentdurchmesser [mm]	
Stentlänge [mm]	
Weitere Stents gleiche Läsion	
Weitere Stents andere Läsion	
Medikation nach Intervention	ASS Clopidogrel

CCS: Canadian Cardiovascular Society STEMI: ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, NYHA: New York Heart Association, KHK: Koronare Herzkrankheit, RIVA: Ramus interventricularis anterior, RCX: Ramus circumflexus, RCA: Right Coronary Artery, RPLD: Ramus posterolateralis dexter, RIVP: Ramus interventricularis posterior, ASS: Acetylsalicylsäure

Tabelle 4: Follow-up der Patienten

Follow-up	
Datum	
Art	Herzkatheter Stationär Ambulant Telefonisch Brief
MACE	
MACE Myocardinfarkt	Nein Ja, STEMI Ja, NSTEMI
MACE Target Vessel Revaskularisation	
MACE Target Lesion Revascularisation	
MACE ACVB – OP	
MACE Tod	
Grad Restenose (%)	
Intervention anderes Gefäß	
Zeit des in Tagen	

MACE: major adverse cardiac events, STEMI: ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, ACVB OP: Aorto–Coronare-Venenbypass-Operation

3.3 Statistische Analyse

Alle in 3.2 aufgeführten relevanten Parameter wurden in eine Access Datenbank eingegeben und mittels der Software SPSS 17 für Windows ausgewertet.

Für die Auswertung der kategorialen Variablen wurden Kreuztabellen in Verbindung mit einem Chi-Quadrat-Test oder bei kleinem Stichprobenumfang Fisher's exakter Test verwendet. Bei stetigen Variablen wurden Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der Vergleich für normalverteilte Variablen erfolgt mit Hilfe des t-Tests (ungepaart). Zur Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan Meier Methode verwendet. Die Überlebenszeiten wurden mit dem Logrank Test verglichen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

3.4 Definitionen

3.4.1 Definition der Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit

Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) errechnet sich aus dem Körpergewicht in kg dividiert durch die Körperlänge zum Quadrat, angegeben wird er in kg/m^2 . Klassifikation nach WHO:

Tabelle 5: BMI Klassifikation

Klassifikation	kg/m^2
Untergewicht	$< 18,5$
Normbereich	$18,5 - 24$
Übergewicht	≥ 25
Adipositas (Schweregrade I und II)	≥ 30
Massive Adipositas (Schweregrad Grad III)	≥ 40

Arterielle Hypertonie

Die chronische arterielle Blutdruckerhöhung wird durch mehrmals nachgewiesene systolische Werte $> 140 \text{ mmHg}$ und durch diastolische Werte $> 90 \text{ mmHg}$ nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2007 diagnostiziert.

Hyperlipidämie

Erhöhung von Serumlipiden (nüchtern bestimmt): Serumcholesterin $> 200 \text{ mg/dl}$, Serumtriglyzeride $> 180 \text{ mg/dl}$, HDL-Cholesterin $< 35 \text{ mg/dl}$, LDL Cholesterin $> 150 \text{ mg/dl}$.

Nikotinabusus

Beim Raucherstatus wurde unterschieden zwischen: Nie Raucher, aktiver Raucher und ehemaliger Raucher. Das Packyear (py) wird als Maß des Nikotinkonsums definiert. Ein Packyear entspricht dem Konsum von 1 Packung (ca. 20 Zigaretten) täglich über ein Jahr.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Glukosestoffwechselstörung mit erhöhten Blutzuckerwerten aufgrund eines relativen oder absoluten Insulinmangels.

Ein Diabetes mellitus liegt vor bei zweimaligem Nachweis von Blutzuckerwerten > 200 mg/dl zu einem beliebigem Tageszeitpunkt und zusätzlich klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Bei einer Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl sowie einem 2-h-Wert im OGTT (oraler Glukose-Toleranztest) von ≥ 200 mg/dl [52].

Bei den Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren wurde unterschieden, ob sie diätetisch eingestellt sind, eine orale Medikation oder Insulin als Therapie erhalten.

Familiäre Belastungen

Eine schwere Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems in den Reihen der Verwandtschaft ersten Grades wurde als familiäre Belastung durch Befragung der Patienten eruiert und als positive Familienanamnese gewertet.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der Extremitäten geht normalerweise mit einer generalisierten Arteriosklerose einher. Man teilt sie nach Fontaine-Ratschow in die Stadien I-IV ein.

Arteria carotis interna Stenose

Der Verschluss der extrakraniellen Hirnarterien, wie der Arteria carotis interna (ACI) kann zu einer zerebralen ischämischen Durchblutungsstörung und schließlich zu einer Hirnschädigung/Apoplex führen. Diese Stenosen entstehen zu zwei Dritteln aufgrund einer arteriosklerotischen Makroangiopathie und zu einem Drittel durch kardiale Embolien und sich ablösende Gerinnungsthromben, die durch Herzrhythmusstörungen hervorgerufen werden.

Cerebraler Insult (Apoplex)

Der ischämische Hirninfarkt geht mit einer Enzephalomalazie infolge einer arteriellen Durchblutungsstörung des Gehirns einher. Ursachen hierfür sind eine kardiale Embolie, eine Stenosierung durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen oder eine cerebrale Mikroangiopathie.

Der primär hämorrhagische Insult hat eine intrazerebrale Massenblutung zur Folge. Ursachen hierfür können eine Angiopathie infolge einer arteriellen Hypertonie, eine Arteriosklerose, eine hämorrhagische Diathesen oder eine Gefäßfehlbildungen sein [52].

Z.n. Akutem Myokardinfarkt

Die Patienten dieser Gruppe hatten zuvor mindestens einmal einen klinisch dokumentierten Myokardinfarkt erlitten (siehe 3.4.2.2).

Z.n. Bypassoperation

Bei der Bypassoperation (ACVB OP) wird eine Herzkranzgefäßstenose durch eine Verbindung zwischen der Aorta und dem betroffenen Gefäß distal der Stenose überbrückt. Man unterscheidet den ACVB (Aorto–Coronarer-Venenbypass-Bypass), auch Venengraft genannt (Vena saphena) und den arteriellen Bypass (rechte (RIMA) oder linke (LIMA) Brustwandarterie (A. thoracica mammaria interna)). Die in dieser Gruppe aufgeführten Patienten hatten in ihrer Anamnese bereits einen ACVB erhalten [52].

Z.n. perkutaner Koronarintervention

Die perkutane Koronarintervention (PCI) bezeichnet die Aufweitung einer Koronarstenose durch einen Ballonkatheter mit dem Ziel die myokardiale Perfusion wiederherzustellen. Der Zugang erfolgt in der Regel über die A. femoralis dextra. Über einen Führungskatheter wird ein Führungsdraht im Koronargefäß platziert, ein Ballonkatheter zur verengten Gefäßstelle gebracht und mit einem Druck von bis zu 20 Atmosphären entfaltet. Auf dem Ballon kann ein Stent aufmontiert sein. Die Patienten dieser Gruppe hatten zuvor mindestens einmal eine PCI erhalten.

Chronische Niereninsuffizienz

Bei Patienten, die über Monate und Jahre an einer Niereninsuffizienz leiden kommt es zu einer irreversiblen, progredienten Abnahme des Glomerulumfiltrates aufgrund einer durch chronische Destruktion verminderten Anzahl an funktionstüchtigen Nephronen. Man teilt die chronische Niereninsuffizienz (CNI) in 4 Stadien ein. Das Endstadium ist die terminale Niereninsuffizienz.

Krebserkrankung

Hier wurde unterschieden, ob der Krebs kuriert oder aktiv ist und ob eine Chemo- oder Radiotherapie durchgeführt wird oder wurde.

3.4.2 Definition der kardiovaskulären Charakteristika

Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society

Nach der CCS Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) kann die belastungsabhängige Angina Pectoris (AP) wie folgt eingeteilt werden:

0: Stumme Ischämie

I: Keine AP bei normaler Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung

II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Akuter Myokardinfarkt

Der ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ist ein Herzinfarkt mit Troponin I/T- und Enzymveränderungen sowie einer infarkttypischen EKG Veränderung (initial ST-Hebung). Es handelt sich um einen thrombotisch totalen Gefäßverschluss.

Bei dem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) kommt es zu einer instabilen Angina Pectoris/Herzinfarkt mit Anstieg von Troponin I oder T, ohne ST-Streckenhebung. Das Gefäß ist partiell thrombotisch verschlossen. Ggf. sind ST-Streckensenkungen und ein gleichschenkliges negatives terminales T vorhanden [52].

Ergometrie

Im Belastungs-EKG wird durch dynamische Belastung unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung des Herzzeitvolumens und des O₂ Verbrauchs induziert. Bei signifikanter KHK wird durch verminderte O₂ Versorgung eine Ischämie ausgelöst, die sich in Form einer EKG Veränderung (ST-Strecke) erkennen lässt. Ischämietypische Veränderungen sind horizontale oder deszendierende reversible ST–Streckensenkungen ($> 0,2$ mV in den Brustwandableitungen, $> 0,1$ mV in den Extremitätenableitungen) oder ST-Streckenhebungen ($> 0,1$ mV), Angina Pectoris oder kardial bedingte Dyspnoe. Indikation für Ergometrie sind: Patienten mit Verdacht auf KHK oder bei bekannter KHK mit signifikanten Veränderungen des klinischen Bildes. Kontraindiziert ist die

Ergometrie bei nicht beschwerdefreien Patienten wie z.B.: bei akutem Herzinfarkt oder instabiler Angina Pectoris. Bei Patienten dieser Gruppe wurde eine auffällige Ergometrie festgestellt [52].

Myokardszintigraphie

Dieses Verfahren dient der Darstellung einer belastungsinduzierten Myokardischämie oder Myokarditis. Radioaktive Tracer (z.B.: Thallium, Technetium) reichern sich im gesunden Herzen gleichmäßig an. Die Muskelareale, die aufgrund stenosierter Herzkranzgefäße geringer durchblutet werden, nehmen die Isotope vermindert auf. Diese Minder- oder Fehlbelastungsareale können bildlich dargestellt und dem Herzen tomographisch zugeordnet werden.

Indikation hierfür sind Patienten mit einer stabilen Angina Pectoris und einer KHK-Wahrscheinlichkeit, bei denen keine Ergometrie durchgeführt werden kann oder diese nicht aussagekräftig ist. Patienten dieser Gruppe hatten eine auffällige Myokardszintigraphie.

Herzinsuffizienz – Klassifikation der New York Heart Association

Der klinische Schweregrad einer chronischen Herzinsuffizienz kann anhand des Hauptsymptoms der Dyspnoe nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) angegeben werden:

- I. Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit.
- II. Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung.
- III. Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung.
- IV. Beschwerden in Ruhe.

Schweregrad der Koronaren Herzerkrankung

Die KHK wurde bereits in der Einleitung (siehe Kapitel 1.1) beschrieben.

Hier wurde die Anzahl der Gefäße RIVA, RCX, RCA erfasst, die > 50% stenosiert waren, koronare Eins-, Zwei- oder Dreigegefäßerkrankung wurde unterschieden.

Systolischer Blutdruck und diastolischer Blutdruck

Der Blutdruck wurde vor der Intervention erhoben.

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktion (EF) bezeichnet die Auswurf fraktion, also die Volumenänderung des Ventrikels zwischen der Systole und der Diastole. Der Herzschwächegrad kann in folgende Klassen unterteilt werden: Der normale Zustand liegt bei einer EF von $\geq 60\%$. Eine leichte LV-Dysfunktion herrscht bei 60-40%, eine mittelgradige LV-Dysfunktion bei 39-30%. Von einer schwere LV-Dysfunktion spricht man bei einer EF von $< 30\%$ [52].

Zielgefäß des Stents und Lokalisation

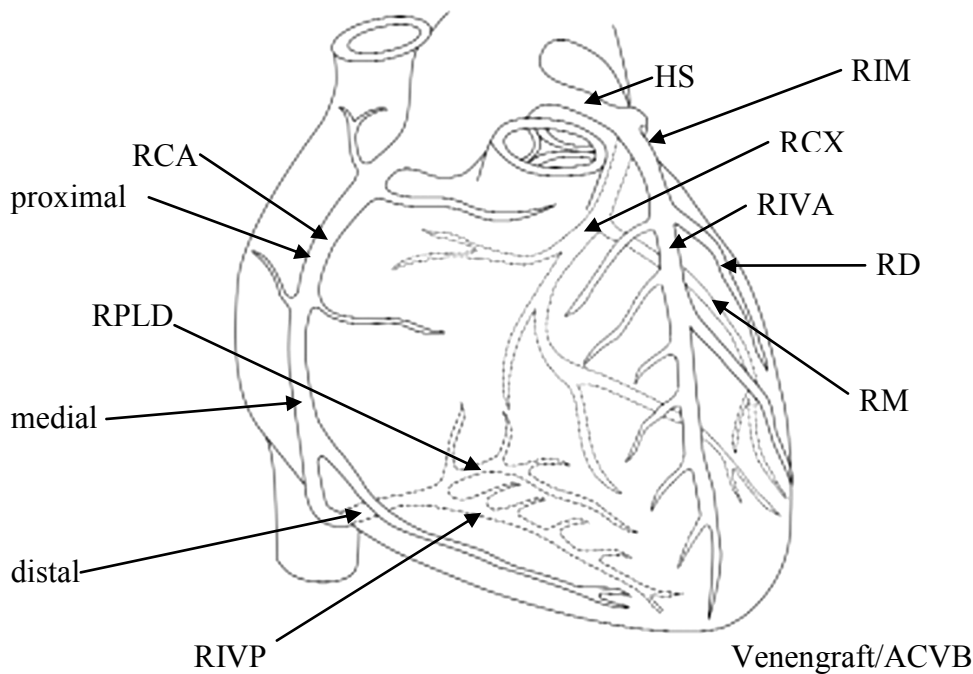


Abb. 2: ausgeglichener koronarer Versorgungstyp [nach www.herzstiftung.de]

HS = Hauptstamm (LCA), RCA = Right Coronary Artery, RCX = Ramus circumflexus (LCX), RD = Ramus diagonalis, RIM = Ramus intermedius, RIVA = Ramus interventricularis anterior (LAD), RIVP (RIP) = Ramus interventricularis posterior, RM = Ramus marginalis, RPLD = Ramus posterolateralis dexter

Bifurkationsläsion

Als Bifurkationsläsion bezeichnet man Gefäßverengungen, die sich in Abgangsbereichen von Seitenästen befinden oder wenn der Abgangsbereich selbst verengt oder verschlossen ist.

Läsionstyp

Es werden 4 Läsionstypen (A, B1, B2, C) unterschieden:

Die Typ A Läsion besteht aus einfachen Koronarläsionen, die < 1 cm sind. Die Läsionen sind konzentrisch, glatt konturiert, leicht erreichbar und wenig anguliert ($< 45^\circ$). Sie enthalten kein oder nur wenig Kalk, befinden sich entfernt von einem Ostium und nicht am Abgang von Seitenästen. Sie enthalten keinen Thrombus. Die PTCA Erfolgsrate liegt bei mehr als 95%.

Bei der Typ B Läsion handelt es sich um eine tubuläre Stenose (1-2 cm). Die Stenose ist exzentrisch, irregulär konturiert oder in einem geschlängelten Gefäß, welches stark anguliert ($> 45^\circ$, $< 90^\circ$) sein kann. Der Grad der Verkalkung ist gering bis ausgedehnt. Es kann sich um Ostiumsstenosen, Bifurkationsstenosen oder sichtbare Thromben handeln. Die Erfolgsquote der PTCA liegt bei 90 - 95%. In dieser Gruppe unterscheidet man weiter zwischen dem B1 Typ, bei dem ein Kriterium der Typ B Klassifikation vorliegt (Erfolgsquote 90 - 95 %, Risiko nicht erhöht) und dem Typ B2, bei dem mehr als ein Kriterium zu finden ist (Erfolgsquote 80 - 85%, Risiko erhöht).

Bei Typ C Läsionen findet man eine diffuse Stenosierung (> 2 cm) vor. Das Gefäß ist stark geschlängelt und anguliert ($> 90^\circ$). Große Seitenäste sind in die Läsion mit einbezogen. Es kann sich um degenerativ veränderte koronare Bypässe handeln. Die Erfolgsquote der PTCA liegt bei 75%.

Grad der Stenose

Die Querschnittsverminderung des Koronargefäßes unterteilt man in eine Lumeneinengung $> 50\%$ bei der es zu einer regionalen Perfusionsstörung der distal der Stenose gelegenen Bezirke kommt. Die Lumeneinengung $> 70\%$ führt zu einer maximalen Dilatation der myokardialen Widerstandsgefäße. Bei einer Lumeneinengung $> 80\%$ ist der Ruheblutfluss eingeschränkt. Eine kritische Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels ist bei letztgenanntem möglich.

Reintervention am Gefäß

Am Gefäß der betrachteten Stentimplantation wurde bereits eine Ballondilatation durchgeführt oder ein Stent implantiert.

Stenttyp

Der Coroflex® Stent der Firma B. Braun besteht aus Edelstahl (316L). Das Stentprofil ist < 1 mm. Er ist nach Herstellerangaben in den Längen: 8 / 13 / 16 / 19 / 25 mm und in den Durchmessern: 2,5 / 3,0 / 3,5 / 4,0 mm lieferbar [5].

Der Coroflex®Blue Stent der Firma B. Braun besteht aus einer Kobalt-Chrom-Legierung. Mit 65 µm hat der Coroflex® Blue Stent eine minimale Strebendicke. Er ist in den Längen 8 / 13 / 16 / 19 / 25 mm und in den Durchmessern: 2,5 / 2,75 / 3,0 / 3,25 / 3,5 / 4,0 mm erhältlich [5].

Der Coroflex®Please Stent stellt die neueste Stentgeneration der Firma B. Braun dar. Er ist nach Herstellerangaben in den Längen: 8 / 13 / 16 / 19 / 25 / 28 / 32 mm und den Durchmessern 2,5 / 2,75 / 3,0 / 3,5 / 4,0 mm erhältlich. Das Grundgerüst bildet die flexible Coroflex® Stentplattform (Edelstahl, 316L). Die Medikamentenbeladung mit Paclitaxel auf einer Polysulfon-Beschichtungsmatrix beträgt: 1,0 µg/mm² [5].

Der Taxus®Express® Stent der Firma Boston Scientific besteht aus Edelstahl (316L). Er besitzt eine konforme Beschichtung aus einem Translut®-Polymer kombiniert mit Paclitaxel (1,0 µg/mm²). Er ist in den Längen 8 / 12 / 16 / 20 / 24 / 28 / 32 mm und in den Durchmessern 2,5 / 2,75 / 3,0 / 3,5 / 4,0 mm lieferbar [12].

Der Taxus®Liberté® Stent der Firma Boston Scientific ist der Nachfolger des Paclitaxel freisetzenden Taxus®Express® Stents. Dieser Stent ist nach Herstellerangaben durch dünnere Streben flexibler als sein Vorgänger und weist eine verbesserte Medikamentenabgabe auf [12].

Weitere Stents gleiche Läsion

In der Sitzung wurden weitere Stents in *dasselbe Gefäß* gesetzt, wie der implantierte dokumentierte Stent.

Weitere Stents andere Läsion

In der Sitzung wurden weitere Stents in ein *anderes Gefäß* gesetzt, als der implantierte dokumentierte Stent.

Medikation

ASS hemmt die Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan-A₂ in Thrombozyten, sodass die Blutplättchenaggregation gehemmt wird.

Thienopyridin (Clopidogrel) hemmt die durch ADP induzierte Thrombozytenaktivierung irreversibel für die jeweilige Lebensdauer der Thrombozyten.

3.4.3 Definition des Follow-up

3.4.3.1 Art der Nachuntersuchung

Hier wurden die Herzkatheteruntersuchung, stationäre oder ambulante Untersuchungen, telefonische Rückmeldung und Rücksendung eines standardisierten Brieffragebogens unterschieden.

3.4.3.2 Major Adverse Cardiac Events

Als Major Adverse Cardiac Events (MACE) wurden Ereignisse von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- Myokardinfarkt
Die Patienten erlitten einen Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI wurden unterschieden).
- Target Vessel Revaskularisation (TVR)
Hierbei wurde registriert, ob im ehemaligen *Zielgefäß* eine erneute Revaskularisationsmaßnahme in Form einer erneuten PCI erforderlich war.
- Target Lesion Revascularisation (TLR)
Hierbei wurde registriert, ob in der ehemaligen *Zielläsion* eine erneute Revaskularisationsmaßnahme in Form einer erneuten PCI erforderlich war.
- ACVB – OP
Es wurde eine ACVB Operation durchgeführt.
- Tod
Der Patient ist verstorben.

3.4.3.3 Grad der Restenose

Als Restenose wurde eine Stenose von mehr als 50% Prozent im Stent gewertet.

3.4.3.4 Intervention anderes Gefäß

Hier wurde vermerkt, ob in der Zeit von der Intervention bis zum Datum des Follow-ups an einem weiteren Gefäß eine PCI durchgeführt wurde.

3.4.3.5 Zeit des Follow-up in Tagen

Die Zeit von dem Datum der dokumentierten Intervention bis zum Datum des Follow-ups.

3.4.3.6 zensierte versus nicht zensierte Daten

Daten werden als zensiert bezeichnet, wenn bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der Endpunkt (hier MACE) noch nicht eingetreten ist. Zur Schätzung der Überlebenszeit durch die Kaplan Meier Methode werden sowohl die zensierten als auch die nicht zensierten Daten herangezogen [65].

Zensierte Daten geben keine Auskunft darüber, wann und ob der Patient ein MACE haben wird. Es ist nur sicher, dass er bis zum Ende der Beobachtung, also dem Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung, kein MACE hatte.

Daten gelten als nicht zensiert, wenn zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung ein Endpunkt stattgefunden hat.

4 Ergebnisse

4.1 Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents *in verschiedenen Patienten*

4.1.1 Patienten

In dieser Gruppe wurden 744 Patienten berücksichtigt, die zusammen 1229 Stents erhalten haben. Jeder Patient hat entweder nur BMS oder nur DES erhalten. Männliche Patienten waren mit 77,0% (n = 573) und weibliche Patientinnen waren mit 23,0% (n = 171) vertreten (Tabelle 1). Die Auswertung wurde patientenbezogen (n = 744) durchgeführt. Die Daten der ersten dokumentierten Stentimplantation wurden verwendet.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Revaskularisierung durch den Stent bei 65,5 Jahren. Die Altersverteilung erstreckte sich von 37 Jahren bis zu 92 Jahren. Der Median lag bei 67,0 Jahren. DES Patienten waren signifikant jünger (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung von Alter und Geschlecht (n = 744)

	Gesamt (n = 744)	BMS (n = 634)	DES (n = 110)	p-Wert
Männlich	77,0% (n = 573)	77,3% (n = 490)	75,5% (n = 83)	0,67
Alter	65,5 ± 10,7	65,8 ± 10,7	63,5 ± 10,7	0,04

4.1.2 klinische und kardiovaskuläre Charakteristika

4.1.2.1 Anamnesen der Patienten

Zum Zeitpunkt der Revaskularisierung durch den Stent bestand bei 88,3% aller Patienten (n = 744) eine arterielle Hypertonie, 86,4% litten an Hyperlipidämie. Bei 52,5% konnte nach Berechnung des BMI ein Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25$) dokumentiert werden (BMS Patienten: 50,5%, DES Patienten: 58,2%), Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$) bestand bei 21,1% (BMS Patienten: 21,6%, DES Patienten: 18,2%). Nikotinabusus wurde in aktive Raucher (20,8%) und ehemalige Raucher (32,5%) unterteilt. Durchschnittliche Packyears lagen bei 40 ± 23 (p = 0,59). Ein Diabetes mellitus war bei 29,2% der Behandelten vorhanden. Von diesen Patienten waren 7,2% diätetisch eingestellt, 13,0%

erhielten eine orale Medikation und 8,9% Insulin als Therapie. DES Patienten bekamen zu 16,4% Insulin, BMS Patienten zu 7,6%. 21,4% aller Patienten gaben eine positive Familienanamnese an.

Unter den betrachteten 744 Patienten litten 9% an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und 6,3% an einer A. carotis interna Stenose. 8,5% hatten bereits einen Apoplex, 34,1% einen Herzinfarkt, 16,0% eine ACVB Operation und 30,4% eine perkutane Koronarintervention in ihrer Anamnese. Eine chronische Niereninsuffizienz war bei 14,8% dokumentiert. Krebserkrankungen wurden bei 10,1% der Patienten erfasst, wobei bei 61,9% dieser Patienten die Krebserkrankung kuriert und bei 25,0% aktiv war.

Die Analyse der Risikofaktoren in der Anamnese zeigte, dass DES Patienten häufiger an Diabetes mellitus litten und mit 16,4% häufiger Insulin als BMS Patienten (7,6%) erhielten. Des Weiteren hatten Sie mit 24,5% im Gegensatz zu BMS Patienten (14,5%) in ihrer Anamnese einen Zustand nach ACVB Operation. Auch vorangegangene perkutane Koronarinterventionen waren häufiger bei DES Patienten anzutreffen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anamnese der Patienten und Risikofaktoren für KHK (n = 744)

	Gesamt (n = 744)	BMS (n = 634)	DES (n = 110)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	88,3% (n = 657)	88,4% (n = 562)	88,6% (n = 95)	0,24
Hyperlipidämie	86,4% (n = 643)	85,5% (n = 542)	91,8% (n = 101)	0,66
Adipositas nach BMI	21,1% (n = 157)	21,6% (n = 137)	18,2% (n = 20)	0,59
Nikotinabusus				0,22
aktiv	20,8% (n = 155)	21,8% (n = 138)	15,5% (n = 17)	
ehemalig	32,5% (n = 242)	31,5% (n = 200)	38,2% (n = 42)	
Diabetes mellitus	29,2% (n = 217)	27,7% (n = 175)	38,2% (n = 42)	0,03
Diät	7,2% (n = 54)	7,3% (n = 46)	7,3% (n = 8)	
Orale Medikation	13,0% (n = 97)	12,8% (n = 81)	14,5% (n = 16)	
Insulin	8,9% (n = 66)	7,6% (n = 48)	16,4% (n = 18)	
Positive Familienanam.	21,4% (n = 159)	20,7% (n = 131)	25,5% (n = 28)	0,35
Z.n. pAVK	9% (n = 67)	8,2% (n = 52)	13,6% (n = 15)	0,07
Z.n. Aci	6,3% (n = 47)	5,8% (n = 37)	9,1% (n = 10)	0,20
Z.n. Apoplex	8,5% (n = 63)	8,0% (n = 51)	10,9% (n = 12)	0,32
Z.n. Herzinfarkt	34,1% (n = 254)	33,0% (n = 209)	40,9% (n = 45)	0,08
Z.n. ACVB	16,0% (n = 119)	14,5% (n = 92)	24,5% (n = 27)	0,008
Z.n. Pci	30,4% (n = 226)	26,3% (n = 167)	53,6% (n = 59)	< 0,001
Cni	14,8% (n = 110)	15,0% (n = 95)	13,6% (n = 15)	0,71
Krebserkrankung	10,1% (n = 75)	9,5% (n = 60)	13,6% (n = 15)	0,20

Die Auswertung der pro Patient bestehenden Risikofaktoren (Abb. 3) ergab im Durchschnitt bei BMS Patienten $3,6 \pm 1,5$ Risikofaktoren. DES Patienten wiesen im Mittel mit $4,3 \pm 1,7$ mehr Risikofaktoren in der Anamnese auf ($p < 0,001$).

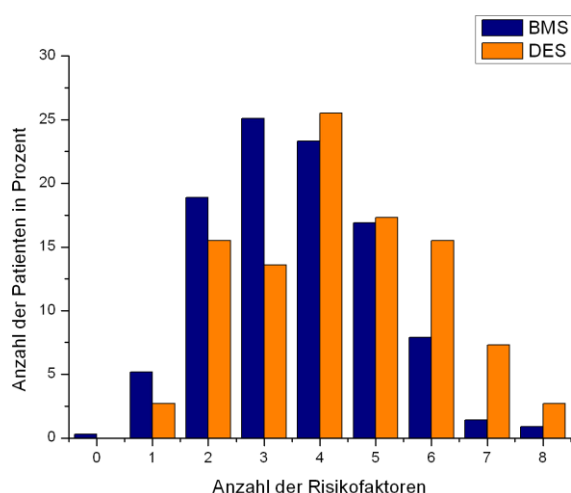


Abb. 3: Anzahl der Risikofaktoren pro Patient (n = 744)

85,2% (n = 634) der untersuchten Patienten erhielten mindestens einen BMS und 14,8% (n = 110) erhielten mindestens einen DES. Die Verteilung der Stenttypen (Coroflex[®], Coroflex[®]Blue, Coroflex[®]Please, Taxus[®]Express[®] und Taxus[®]Liberté[®]) zeigt Abb. 4. In der folgenden Auswertung (Kapitel 4.1) wurde nicht weiter auf die Stenttypen eingegangen. Es wurde allgemein zwischen BMS und DES unterschieden.

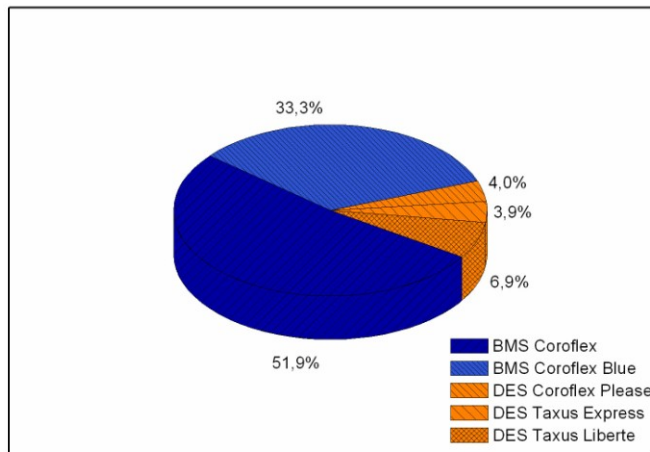


Abb. 4: Verteilung der Stenttypen (n = 744)

Im Mittel hat ein DES Patient $1,29 \pm 0,68$ Stents und ein BMS Patienten $1,71 \pm 1,07$ Stents erhalten. In beiden Gruppen hat die Mehrheit der Patienten nur einen Stent bekommen. DES Patienten wurden nicht mehr als vier Stents implantiert (Tabelle 8).

Tabelle 8: Anzahl der Stents pro Patient

	BMS (n = 634)	DES (n = 110)
1	57,7% (n = 366)	80,9% (n = 89)
2	24,3% (n = 154)	11,8% (n = 13)
3	10,7% (n = 68)	4,5% (n = 5)
4	4,7% (n = 30)	2,7% (n = 3)
≥ 5	2,5% (n = 16) (11x5, 3x6, 1x7, 1x9)	-

4.1.2.2 Kardiovaskuläre Charakteristika

Bei 17,5% (n = 111) der BMS Patienten und bei 28,2% (n = 31) der DES Patienten bestand eine Ein-Gefäßerkrankung, zwei Gefäße waren bei 28,7% (n = 182) der BMS Patienten und 30,0% (n = 33) der DES Patienten betroffen. Den Hauptanteil beider Gruppen bildeten die Patienten mit einer Drei-Gefäßerkrankung wobei BMS Patienten

mit 53,8% (n = 341) häufiger betroffen waren als DES Patienten mit 41,8% (n = 46) (p = 0,016).

Patienten mit einem BMS hatten mit 55,0% häufiger einen Grad 4 der belastungsabhängigen Angina Pectoris (CCS) im Gegensatz zu DES Patienten (38,2%). Auch ein akuter Myokardinfarkt als Indikation für eine Herzkatheterintervention trat mit 58,4% bei BMS Patienten häufiger auf als bei DES Patienten (35,3%). Eine auffällige Ergometrie trat mit 31,8% vermehrt bei DES Patienten auf (19,2% bei BMS Patienten). Die LV Ejektionsfraktion lag mit 68% höher in der DES Gruppe als in der BMS Gruppe (62%). In Bezug auf eine auffällige Myokardszintigraphie und die Einteilung der Herzinsuffizienz in die NYHA Klassifikation unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant (Tabelle 9)

Tabelle 9: Symptome, kardiovaskuläre Ereignisse vor PCI (n = 744)

	BMS (n = 634)	DES (n = 110)	p-Wert
CCS			<i>0,026</i>
0	5,4% (n = 34)	8,2% (n = 9)	
1	3,2% (n = 20)	4,5% (n = 5)	
2	16,2% (n = 103)	22,7% (n = 25)	
3	19,1% (n = 121)	25,5% (n = 28)	
4	55,0 % (n = 349)	38,2% (n = 42)	
keine Angaben	1,1% (n = 7)	0,9% (n = 1)	
Akuter Myokardinfarkt			<i>< 0,001</i>
STEMI	28,1% (n = 178)	11,8% (n = 13)	
NSTEMI	30,3% (n = 192)	23,5% (n = 29)	
keine Angaben	0,2% (n = 1)		
Ergometrie auffällig	19,2% (n = 122)	31,8% (n = 35)	<i>0,006</i>
Myokardszintigraphie auffällig	12,1% (n = 77)	15,5% (n = 17)	<i>0,50</i>
Herzinsuffizienz NYHA			<i>0,07</i>
0	37,5% (n = 238)	36,4% (n = 40)	
1	17,4% (n = 110)	29,1% (n = 32)	
2	21,1% (n = 134)	20,9% (n = 23)	
3	8,7% (n = 55)	8,2% (n = 9)	
4	4,3% (n = 27)	0,9% (n = 1)	
keine Angaben	11,0% (n = 70)	4,5% (n = 5)	
LV Ejektionsfraktion (%)	62 ± 18	68 ± 16	<i>0,003</i>

BMS wurden mit 33,3% vermehrt in die RCA und DES mit 51,8% überwiegend in den RIVA implantiert. Bei der Lokalisation des implantierten Stents gab es keine signifikanten Unterschiede. BMS wurden mit 27,1% im Gegensatz zu DES mit 19,1% nicht signifikant häufiger in eine Bifurkation implantiert. Beide Stents wurden vermehrt

in B2 Läsionen gesetzt. Der Grad der Stenose vor der Implantation des Stents war signifikant unterschiedlich (Tabelle 10).

Tabelle 10: Charakteristika der Zielläsion (n = 744)

	BMS (n = 634)	DES (n = 110)	p-Wert
Zielgefäß			<i>0,001</i>
RIVA	30,4% (n = 193)	51,8% (n = 57)	
RCX	20,0% (n = 127)	12,7% (n = 14)	
RCA	33,3% (n = 211)	19,1% (n = 21)	
Venengraft	3,8% (n = 24)	3,6% (n = 4)	
andere	12,5% (n = 79)	12,7% (n = 14)	
Lokalisation			0,19
proximal	39,4% (n = 250)	33,6% (n = 37)	
medial	47,2% (n = 299)	56,4% (n = 62)	
distal	13,4% (n = 85)	10,0% (n = 11)	
Bifurkationsläsion	27,1% (n = 172)	19,1% (n = 21)	0,08
Läsionstyp			0,11
A	4,7% (n = 30)	1,8% (n = 2)	
B1	23,2% (n = 147)	13,8% (n = 15)	
B2	32,6% (n = 207)	33,9% (n = 37)	
C	20,3% (n = 129)	20,2% (n = 22)	
sonst.	9,8% (n = 62)	10,1% (n = 11)	
keine Angaben	9,3% (n = 59)	20,2 (n = 22)	
Grad der Stenose (%)	88 ± 12	85 ± 13	<i>0,008</i>

Die implantierten BMS waren im Durchschnitt kürzer und vom Durchmesser größer als implantierte DES (Tabelle 11).

Tabelle 11: Charakteristika der Stents (n = 744)

	BMS (n = 634)	DES (n = 110)	p-Wert
Durchmesser [mm]	3,13 ± 0,46	3,01 ± 0,38	<i>0,003</i>
Länge [mm]	14,57 ± 5,37	19,39 ± 6,69	<i>< 0,001</i>

Bei 31,8% (n = 35) der DES Patienten hatte bereits vor der Implantation des hier dokumentierten Stents am gleichen Gefäß eine perkutane Koronarintervention stattgefunden. Diese vorausgegangene Intervention war bei DES Patienten signifikant häufiger als bei BMS Patienten erfolgt (10,4% (n = 66), $p < 0,001$).

Patienten, die einen BMS erhalten haben, bekamen zu 37,5% (n = 238) in der gleichen Sitzung noch mindestens einen weiteren Stent in die gleiche Läsion gesetzt. Bei Patienten, die einen DES erhalten haben lag der Prozentwert mit 18,1% (n = 20) deutlich niedriger ($p = 0,001$).

19,1% (n = 121) der BMS Implantationen und 8,2% (n = 9) der DES Implantationen folgte noch mindestens eine weitere Stentimplantation in ein anderes Gefäß ($p = 0,005$).

4.1.3 Nachuntersuchung

4.1.3.1 Allgemein

81% der BMS Patienten und 79,1% der DES Patienten wurden im Universitätsklinikum Marburg nachuntersucht. Die übrigen ca. 20% der Patienten wurden per Brief oder telefonisch nach ihrem Gesundheitszustand befragt. Viele dieser Patienten sind zur Kontrolluntersuchung zu ihrem Hausarzt oder in eine kardiologische Praxis gegangen. Die Art der Kontrolluntersuchung unterschied sich mit $p = 0,18$ nicht signifikant (Tabelle 12).

Tabelle 12: Kontrolluntersuchungen (n = 744)

	Gesamt (n = 744)	BMS (n = 634)	DES (n = 110)
Herzkatheter	61,7% (n = 459)	61,0% (n = 387)	65,5% (n = 72)
Stationär	14,5% (n = 108)	15,0% (n = 95)	11,8% (n = 13)
Ambulant	4,6% (n = 34)	5,0% (n = 32)	1,8% (n = 2)
Telefonisch	16,1% (n = 120)	15,5% (n = 98)	20% (n = 22)
Briefverkehr	3,1% (n = 23)	3,5% (n = 22)	0,9% (n = 1)

14,7% (n = 110) der Patienten unterzogen sich innerhalb von 4 Monaten nach der Intervention einer Kontrolluntersuchung oder hatten ein MACE. Bei 38,2% (n = 284) der Patienten hat die Nachuntersuchung nach 4 bis 8 Monaten stattgefunden und 47% (n = 350) der Patienten hatten ihr Follow-up nach mehr als 8 Monaten. BMS Patienten hatten eine durchschnittliche Follow-up Zeit von 417 Tagen und DES Patienten von 434 Tagen.

Der Grad der Restenose ($> 50\%$) lag sowohl bei BMS als auch bei DES Patienten bei $81\% \pm 17\%$. Bei BMS Patienten musste signifikant häufiger ($p = 0,033$) nach der dokumentierten Stentimplantation bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch einmal an einem anderen Gefäß interveniert werden (25,2% vs. 15,7%).

Patientenbezogene Auswertung

Die patientenbezogenen Auswertung ergab, dass bei 33,5% (n = 249) der 744 Patienten ein MACE stattgefunden hat. 6,6 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Follow-up

einen Herzinfarkt erlitten. Einer ACVB Operation mussten sich 44 Patienten unterziehen (41 BMS Patienten, 3 DES Patienten).

Die patientenbezogene Analyse der TLR ergab, dass unter 16,3% (n = 117) der Patienten, bei denen aufgrund einer Restenose die gestentete Läsion revaskularisiert werden musste, 100 Patienten (16,4%) eine Restenose in einem BMS und 17 Patienten (15,6%) eine Restenose in einem DES aufwiesen. Bei 10,5% (n = 78) der Patienten wurde das zuvor gestentete Gefäß (nicht die Läsion) erneut revaskularisiert (TVR). Dies betraf 10,1% der BMS und 12,7% der DES Patienten.

Insgesamt sind 45 Patienten verstorben. Bei 18 Patienten wurde der Tod telefonisch oder per Brief mitgeteilt. Die Todesursache dieser Patienten ist unbekannt. 20 der Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursache (2 DES, 18 BMS Patienten) und weitere 7 Patienten aus nicht kardialer Ursache (1 DES Patient, 6 BMS Patienten).

Nach 6 Monaten waren sowohl die MACE Raten (15,3% BMS vs. 7,3% DES, p = 0,026) als auch die TLR Raten (4,1% BMS vs. 0% DES, p = 0,023) signifikant unterschiedlich. Nach der Gesamtzeit von 4 Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (Tabelle 13). Es lassen sich jedoch Tendenzen erkennen: Bei BMS Patienten war die Häufigkeit von STEMI und NSTEMI gleichmäßig aufgetreten. Bei DES Patienten traten vermehrt NSTEMI auf. ACVB Operationen und der Tod traten bei BMS Patienten doppelt so häufig auf wie bei DES Patienten. TVR musste vermehrt nach DES Implantation durchgeführt werden.

Tabelle 13: Ereignis MACE

	Gesamt	BMS	DES	p-Wert
Gesamt MACE	33,5% (n = 249)	33,9% (n = 215)	30,9% (n = 34)	0,54
AMI				0,23
STEMI	3,0% (n = 22)	3,3% (n = 21)	0,9% (n = 1)	
NSTEMI	3,6% (n = 27)	3,3% (n = 21)	5,5% (n = 6)	
ACVB	5,9% (n = 44)	6,5% (n = 41)	2,7% (n = 3)	0,12
TLR	16,3% (n = 117)	16,4% (n = 100)	15,6% (n = 17)	0,84
TVR	10,5% (n = 78)	10,1% (n = 64)	12,7% (n = 14)	0,47
Tod	6,0% (n = 45)	6,6% (n = 42)	2,7% (n = 3)	0,12

4.1.3.2 Überlebenszeitanalysen

Der Logrank Test der Überlebensanalysen im Vergleich BMS versus DES zeigte ebenfalls, dass es keine signifikanten Unterschiede im Outcome der Patienten gibt.

MACE Gesamt ($p = 0,42$): Innerhalb des ersten Jahres zeigt der DES weniger Ereignisse als der BMS. Im zweiten und dritten Jahr gleichen sich die Ereignisraten auf ein Niveau an. Nach 3,5 Jahren hat der DES erneut eine geringere Ereignisrate als der BMS (Abb. 5).

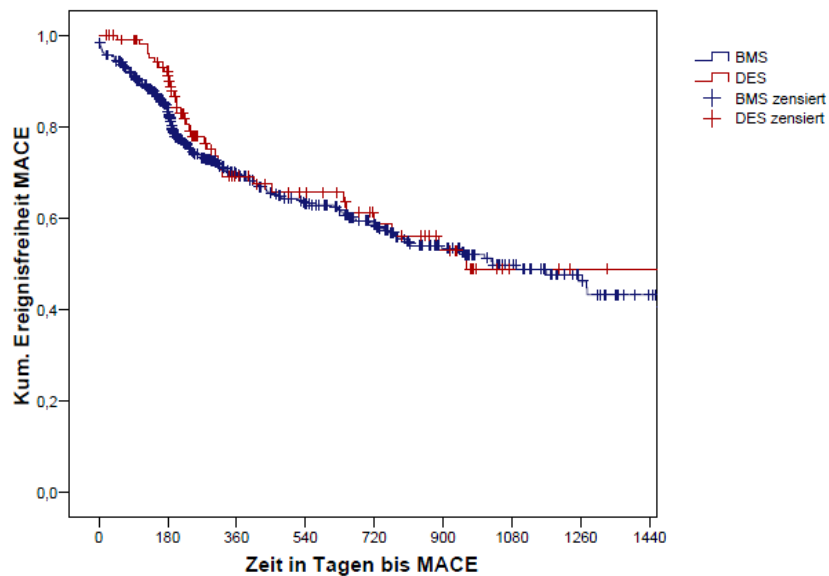


Abb. 5: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE

STEMI ($p = 0,17$): Der DES hat kontinuierlich eine höhere Ereignisfreiheit als der BMS. Nach einem Jahr zeigt sich ein zunehmendes Auftreten von Ereignissen in der BMS Gruppe (Abb. 6).

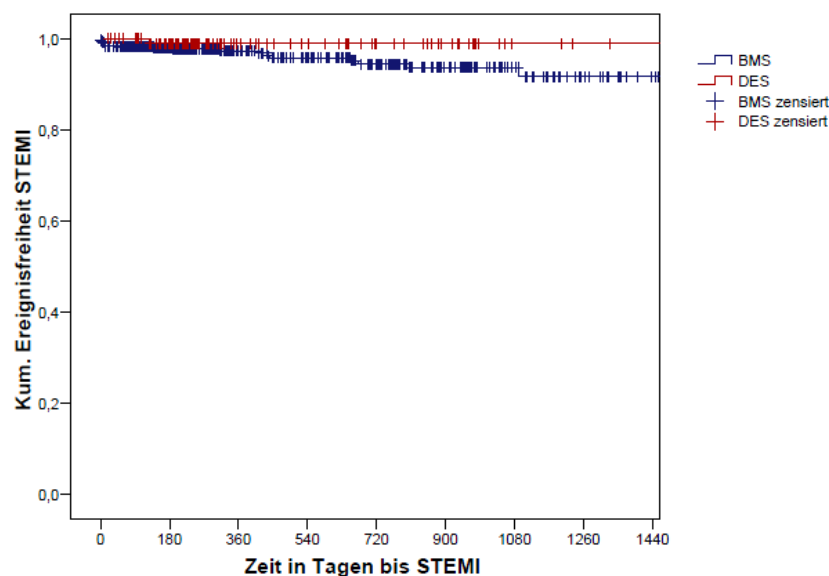


Abb. 6: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von STEMI

NSTEMI ($p = 0,35$): Während die Überlebenskurven anfangs einen ähnlichen Verlauf zeigten stieg die Zahl der Ereignisse nach 1,5 Jahre bei den DES stärker an, als bei den BMS (Abb. 7).

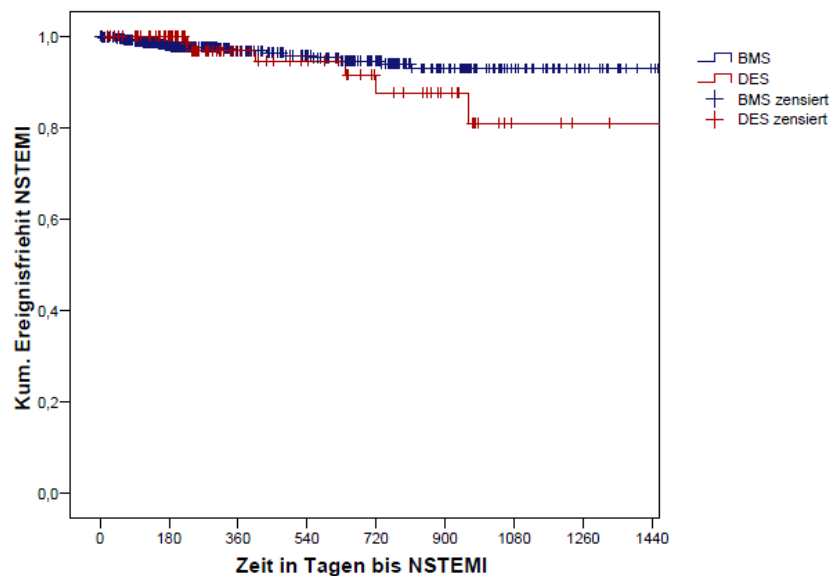


Abb. 7: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von NSTEMI

TVR ($p = 0,73$): In den ersten 6 Monaten ist die Ereignisfreiheit der DES höher als die der BMS. Dann zeigt der DES mehr Ereignisse als der BMS, sodass die Ereignisfreiheit der DES unter die der BMS sinkt. Nach 3,5 Jahren zeichnet sich wieder ein Vorteil der DES bezüglich der Ereignisfreiheit ab (Abb. 8). Einen ähnlichen Kurvenverlauf zeigt Abb. 9 im Vergleich der TLR Raten BMS vs. DES ($p = 0,55$).

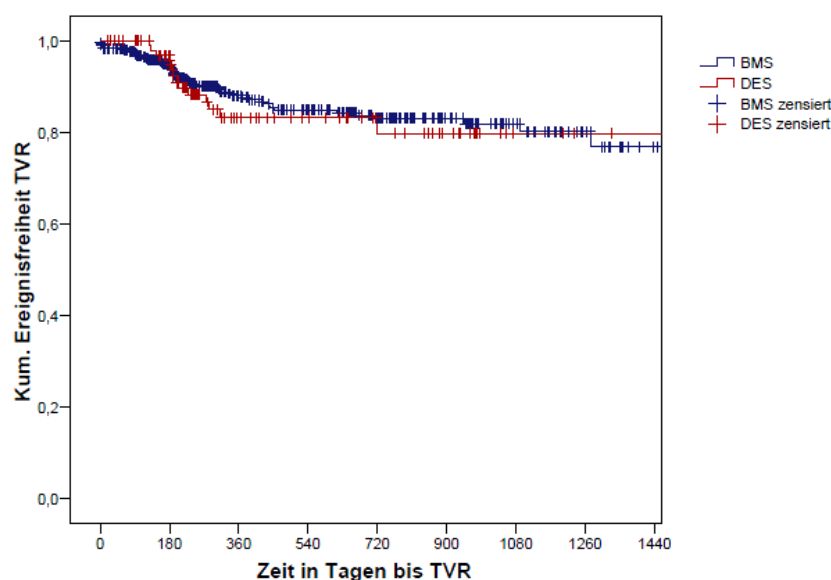


Abb. 8: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TVR

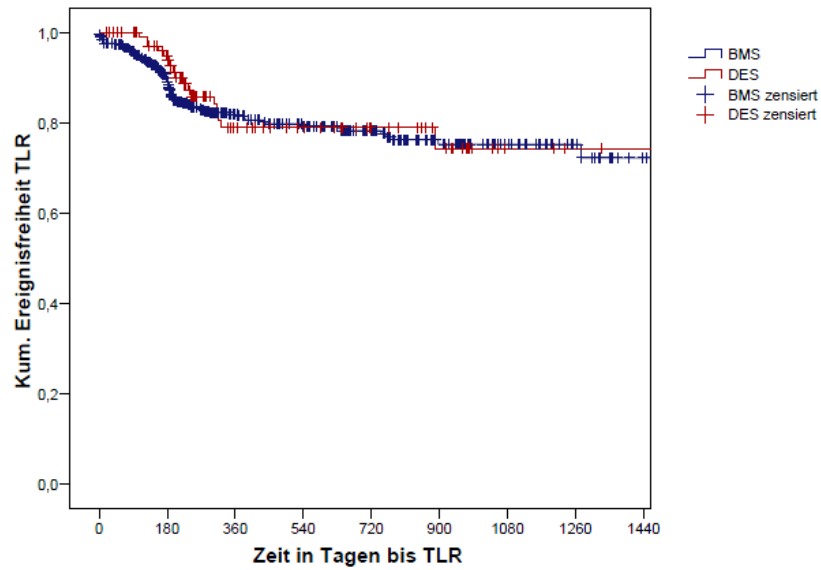


Abb. 9: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR

ACVB ($p = 0,09$) und Tod ($p = 0,14$): Der DES hat kontinuierlich eine höhere Ereignisfreiheit als der BMS (Abb. 10, Abb. 11).

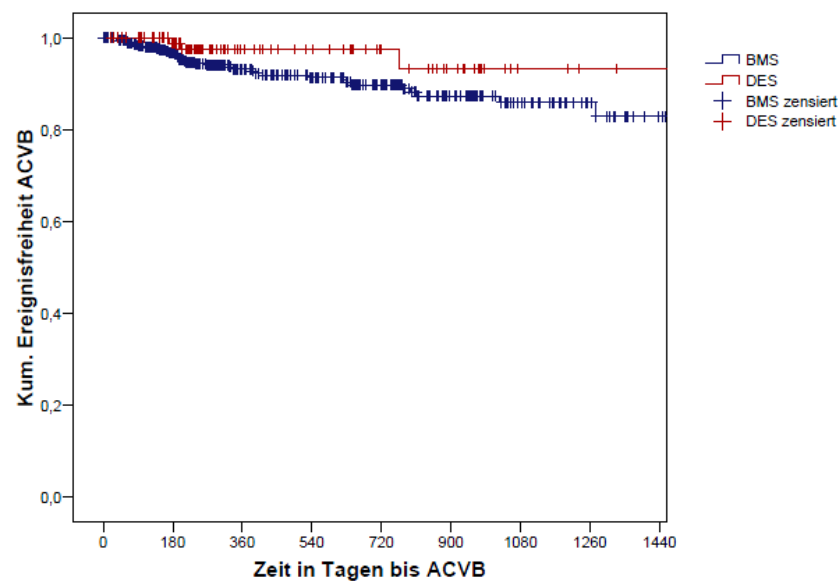


Abb. 10: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von ACVB

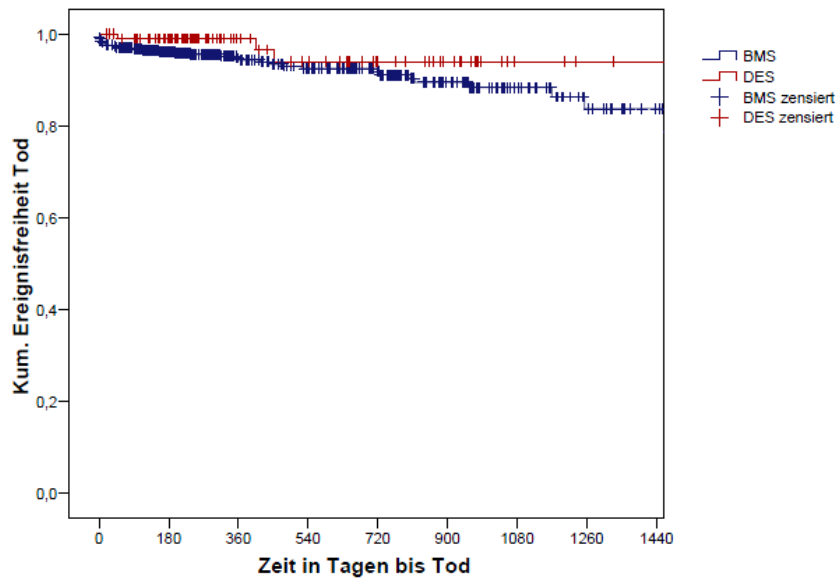


Abb. 11: Ereignisfreiheit bis zum Tod

Zusammenfassend sind die Ergebnisse bezüglich der Ereignisfreiheit von MACE für BMS und DES in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Ereignisfreiheit MACE nach 6,12,24 und 48 Monaten

	6 Monate	12 Monate	24 Monate	48 Monate
kein MACE				
BMS	84,0%	69,4%	58,6%	43,2%
DES	92,1%	69,1%	58,7%	48,8%
kein AMI				
BMS				
STEMI	98,0%	97,3%	94,5%	91,7%
NSTEMI	97,9%	96,9%	94,7%	93,0%
DES				
STEMI	99,0%	99,0%	99,0%	99,0%
NSTEMI	100%	96,9%	87,7%	80,9%
kein ACVB				
BMS	96,7%	93,3%	89,7%	83,0%
DES	98,9%	97,5%	97,5%	93,3%
kein TLR				
BMS	89,8%	81,9%	78,3%	72,2%
DES	94,9%	78,9%	78,9%	74,3%
kein TVR				
BMS	94,7%	88,1%	83,1%	76,8%
DES	96,9%	83,2%	79,8%	79,8%
kein Tod				
BMS	96,2%	94,8%	91,9%	83,7%
DES	99,1%	99,1%	94,0%	94,0%

4.1.3.3 Patienten mit mehreren Stents (nur Drug-Eluting Stents oder nur Bare-Metal Stents)

Betrachtet man nur die Patienten, die mehr als einen Stent erhalten haben ($n = 289$) gab es signifikante Unterschiede in Bezug auf MACE. 21 DES Patienten mit insgesamt 53 Stents und 268 BMS Patienten mit insgesamt 721 Stents waren in dieser Untergruppe enthalten. Patientenbezogen (der 1. Stent wurde ausgewertet) gab es zwischen den Gruppen nur bezüglich des Alters (DES Patienten waren jünger) einen signifikanten Unterschied in der Anamnese.

Die stentbezogene Auswertung ($n = 774$) ergab, dass in der DES Gruppe in der Anamnese signifikant mehr Patienten an Hyperlipidämie (100% vs. 92,5%, $p = 0,04$) litten. Außerdem wiesen Patienten in der DES Gruppe öfter einen Z.n. PCI (54,7% vs. 36,9%, $p = 0,01$) und einen höheren BMI auf.

Stentbezogen unterschieden sich die Gruppen in folgenden kardiovaskulären Parametern signifikant:

- akuter Myokardinfarkt vor der PCI (52,7% BMS vs. 37,7% DES, $p = 0,048$)
- Angina Pectoris Schweregrad (BMS vermehrt Grad 4: 50,9% vs. 28,3%, $p = 0,005$)
- KHK Schweregrad (Grad 3 häufiger bei BMS: 64,4% vs. 50,9%, $p = 0,02$)
- auffällige Ergometrie (häufiger bei DES: 43,4% vs. 20,4%, $p = 0,001$)
- Gefäß in das der Stent gesetzt wurde (BMS häufiger RCX, DES häufiger RCA).

Die stentbezogene Überlebenszeitanalyse ergab im Logrank Test signifikante Unterschiede bei den Endpunkten TVR ($p = 0,007$), ACVB ($p = 0,037$) und Tod ($p = 0,037$). Der p Wert für TLR lag bei 0,12. Bei ACVB und Tod lag der DES kontinuierlich besser als der BMS, wobei alle Daten des DES zensiert waren dh. bis zum Ende des Beobachtungszeitraums waren die Ereignisse Tod und Bypassoperation bei DES Patienten noch nicht eingetreten (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ereignisfreiheit MACE bei Patienten mit mehreren Stents nach 6,12 und 24 Monaten

		6 Monate	12 Monate	24 Monate
kein MACE				
	BMS	81,9%	66,0%	51,3%
	DES	94,1%	57,9%	46,0%
kein ACVB				
	BMS	95,1%	91,0%	87,7%
	DES	zensiert	zensiert	zensiert
kein TLR				
	BMS	89,4%	80,3%	73,6%
	DES	98,0%	69,4%	58,8%
kein TVR				
	BMS	93,6%	84,4%	79,7%
	DES	94,1%	72,7%	57,7%
kein Tod				
	BMS	95,8%	91,0%	87,4%
	DES	zensiert	zensiert	zensiert

zensiert: Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung waren die Ereignisse ACVB und Tod bei DES Patienten nicht eingetreten.

Bei MACE, TLR und TVR zeigt der DES im Gegensatz zum BMS in den ersten 6 Monaten bzw. im ersten Jahr einen Vorteil. Danach nehmen die Ereignisse bei den DES zu. Bei MACE im Vergleich DES zu BMS ($p = 0,41$) kreuzen sich die Kurven nach 9,5 Monaten.

Das Auftreten von TVR zeigt einen ähnlichen Verlauf, wie der in Abb.12 dargestellte Verlauf von TLR.

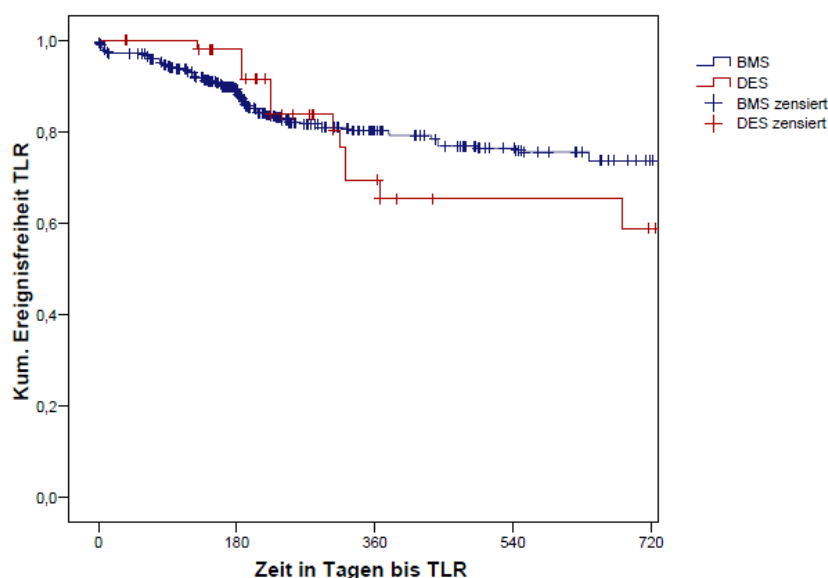


Abb. 12: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Patienten mit mehreren Stents

Die patientenbezogenen Auswertung bei mehreren Stents ergab keine signifikanten Unterschiede.

4.1.3.4 Target Lesion Revascularisation bei Diabetikern

Von den 217 Diabetikern (175 BMS Patienten, 42 DES Patienten) war bei 19,4% (n = 34) der BMS und bei 14,3% (n = 6) der DES ein TLR zum Zeitpunkt des Follow-ups nötig (p = 0,37). Auch die Kaplan Meier Kurve zeigt mit dem Logrank Test von p = 0,21 keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die TLR Rate. Die DES Kurve liegt kontinuierlich oberhalb der BMS Kurve (Abb. 13, Tabelle 16). Auch TVR unterschied sich mit p = 0,75 nicht signifikant. Die Behandlung des Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die TLR Rate. Bei einer Insulintherapie war die TLR Rate tendenziell geringer bei DES Patienten (5,6% vs. 19,6%).

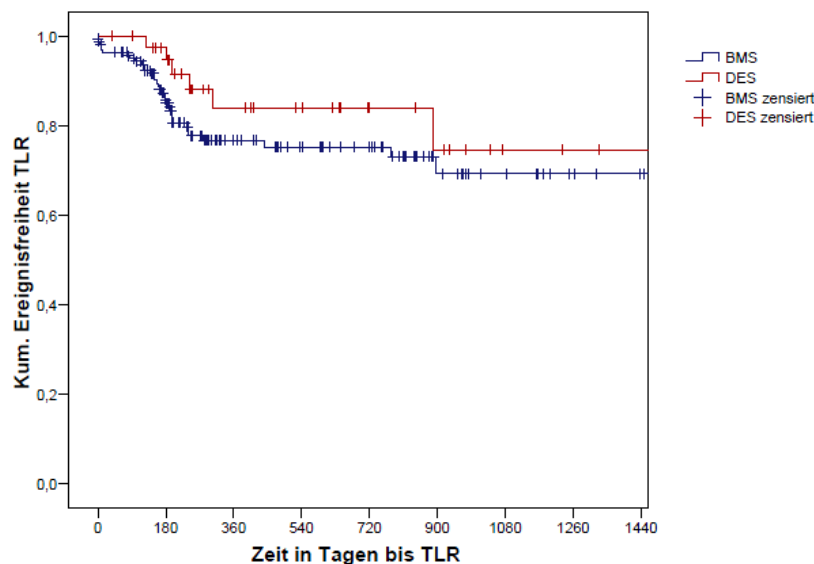


Abb. 13: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Diabetikern

Tabelle 16: Ereignisfreiheit TLR bei Diabetikern nach 6, 12, 24 und 48 Monaten

kein TLR	6 Monate	12 Monate	24 Monate	48 Monate
BMS	85,8%	76,7%	75,2%	69,2%
DES	97,5%	84,0%	84,0%	74,6%

4.2 Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents *in einem Patienten*

4.2.1 Patienten

Bei 125 Patienten wurden sowohl BMS als auch DES implantiert. Zusammen erhielten sie 462 Stents. Männliche Patienten waren mit 82,4 % (n = 103), weibliche Patientinnen waren mit 17,6% (n = 22) vertreten. Die Auswertung wurde sowohl patientenbezogen (n = 125) als auch stentbezogen (n = 462) durchgeführt. Für die patientenbezogene Auswertung der Anamnese wurden die Daten der ersten dokumentierten Stentimplantation verwendet.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Revaskularisierung durch den Stent bei $65,7 \pm 9,2$ Jahren. Die Altersverteilung erstreckte sich von 42 Jahren im Minimum bis 89 Jahren im Maximum. Der Median lag bei 66,0 Jahren. Der größte Anteil der Patienten (72,8%) war zwischen 60 und 80 Jahre alt.

4.2.2 klinische und kardiovaskuläre Charakteristika

4.2.2.1 Anamnesen der Patienten

Der folgende Abschnitt beinhaltet die zum Zeitpunkt der Revaskularisierung durch den ersten dokumentierten Stent bestehende Anamnese der Patienten (n = 125).

94,4% der betrachteten Patienten litten an Hypertonie, 95,2% an Hyperlipidämie. Bei 51,2% konnte nach Berechnung des BMI ein Übergewicht dokumentiert werden. An Adipositas litten 26,4% der Patienten. Nikotinabusus wurde in aktive Raucher (16,8%) und ehemalige Raucher (46,4%) unterteilt. Durchschnittliche Packyears lagen hier bei 33 ± 16 . Ein Diabetes mellitus bestand bei 37,6% der Behandelten. Von diesen Patienten waren 5,6% diätetisch eingestellt, 16,0% erhielten eine orale Medikation und 16,0% Insulin als Therapie. 27,2% der Patienten gaben eine positive Familienanamnese an. Unter den betrachteten 125 Patienten litten 12% an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und 10,4% an einer A. carotis interna Stenose. 12% hatten bereits einen Apoplex, 37,6% einen Herzinfarkt, 23,2% eine ACVB Operation und 32% eine perkutane Koronarintervention in ihrer Anamnese. Eine chronische Niereninsuffizienz war bei 22,4% dokumentiert. Krebserkrankungen wurden bei 14,4% der Patienten

erfasst, wobei bei 9,6% der Patienten die Krebserkrankung kuriert und bei 4,8% aktiv war. Die Verteilung der wichtigsten Risikofaktoren zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Risikofaktoren für KHK in der Anamnese (n = 125)

Risikofaktoren (n = 125)	
Arterielle Hypertonie	94,4% (n = 118)
Hyperlipidämie	95,2% (n = 119)
Adipositas nach BMI	26,4% (n = 33)
Nikotinabusus	
aktiv	16,8% (n = 21)
ehemalig	46,4% (n = 58)
Diabetes mellitus	37,6% (n = 47)
Diät	5,6% (n = 7)
Orale Med.	16,0% (n = 20)
Insulin	16,0% (n = 20)
Positive Familienanamnese	27,2% (n = 34)
Z.n. pAVK	12,0% (n = 15)
Z.n. Aci	10,4% (n = 13)
Z.n. Apoplex	12,0% (n = 15)
Z.n. Herzinfarkt	37,6% (n = 47)
Z.n. ACVB	23,2% (n = 29)
Z.n. Pci	32,0% (n = 40)

Die Auswertung der pro Patient bestehenden Risikofaktoren (Abb. 14) ergab, dass bei 1,6% (n = 2) ein einziger Risikofaktor vorlag. Kombinationen aus zwei Risikofaktoren bestanden bei 11,2% (n = 14), aus drei bei 22,4% (n = 28) und aus vier bei 29,6% (n = 37) der Patienten. Mehr als vier Risikofaktoren hatten 35,2% (n = 44) der Patienten. Im Durchschnitt wiesen die Patienten $4,2 \pm 1,6$ Risikofaktoren auf.

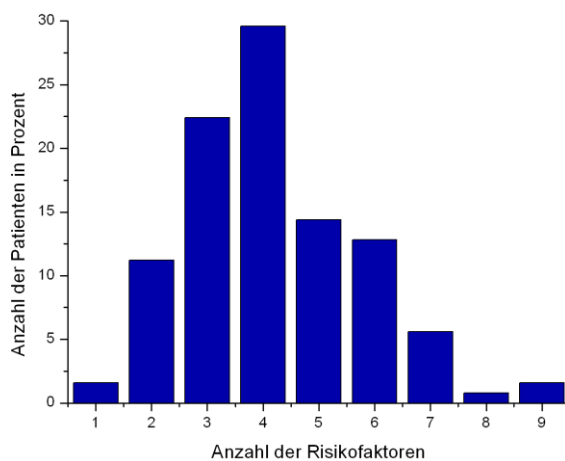


Abb. 14: Anzahl der Risikofaktoren pro Patient (n = 125)

Jeder Patient hat $3,7 \pm 1,7$ dokumentierte Stents erhalten. Davon waren im Mittel pro Patient $1,5 \pm 0,7$ DES und $2,2 \pm 1,1$ BMS. 7 Patienten erhielten mehr als 6 Stents (Abb. 15).

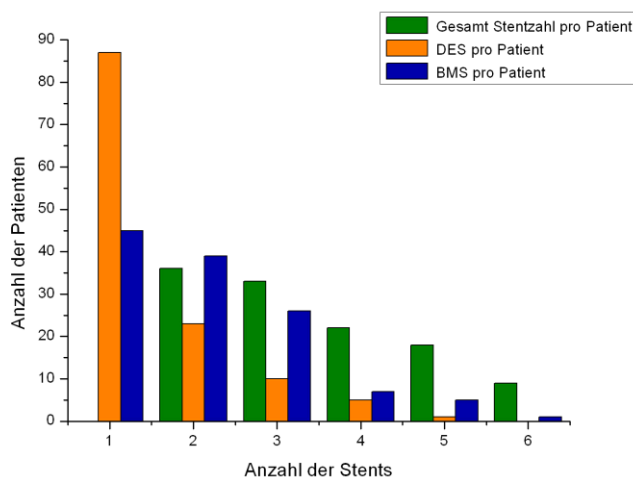


Abb. 15: Anzahl der Stents pro Patient (n = 125); Die Angaben sind bis 6 Stents dargestellt

51% (n = 64) der Patienten haben zuerst einen BMS und dann weitere BMS oder DES bekommen, 4% (n = 5) der Patienten erhielten zuerst einen DES. 44,8% (n = 56) der Patienten haben gleichzeitig sowohl BMS als auch DES erhalten.

4.2.2.2 Kardiovaskuläre Charakteristika

Bei 9,6% (n = 12) der Patienten bestand eine Ein-Gefäßerkrankung, zwei Gefäße waren bei 22,4% (n = 28) betroffen. Den Hauptanteil von 68% (n = 85) bildeten die Patienten mit einer Drei-Gefäßerkrankung.

Stentbezogen (n = 462):

Die Anteile der zu untersuchenden Patientengruppe bestanden zu 59,5% (n = 275) aus BMS und zu 40,5% (n = 187) aus DES. Die BMS unterteilten sich in Coroflex® 26,2% (n = 121) und Coroflex® Blue 33,3% (n = 154). Unter DES wurden Coroflex® Please 13,2% (n = 61), Taxus® Express® 6,7% (n = 31) und Taxus® Liberté® 20,6% (n = 95) zusammengefasst (Abb. 16). In der weiteren Auswertung (Kapitel 4.2) wird nur in BMS und DES unterteilt.

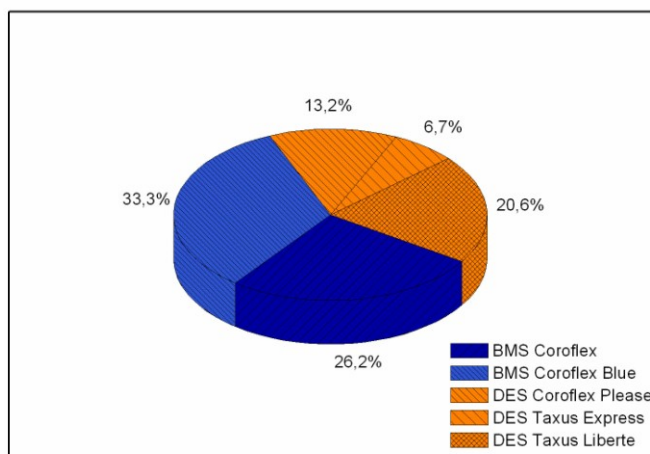


Abb. 16: Verteilung der Stenttypen (n = 462)

Die Untersuchungen vor dem Eingriff zeigten, dass Patienten, die einen BMS erhielten, häufiger eine CCS von Grad 4 aufwiesen. Patienten, denen ein DES eingesetzt wurde konnten vermehrt mit CCS Grad 3 eingestuft werden. Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erhielten häufiger einen BMS (36,8%) als einen DES (32,6%), wobei bei einem STEMI vermehrt BMS und bei NSTEMI eher DES implantiert wurden. In Bezug auf eine auffällige Ergometrie oder Myokardszintigraphie bzw. die NYHA Klassifikation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stents. Auch die LV Ejektionsfraktion war im Mittel bei BMS und bei DES Implantationen ähnlich (Tabelle 18).

Tabelle 18: Symptome, kardiovaskuläre Ereignisse vor PCI (n = 462)

	BMS (n = 275)	DES (n = 187)	p-Wert
CCS			<i>0,031</i>
0	4,7% (n = 13)	10,2% (n = 19)	
1	5,8% (n = 16)	7,0% (n = 13)	
2	26,2% (n = 72)	26,7% (n = 50)	
3	28,0% (n = 77)	33,2% (n = 62)	
4	34,2 % (n = 94)	23,0% (n = 43)	
keine Angaben	1,1% (n = 3)		
Akuter Myokardinfarkt			<i>0,033</i>
STEMI			
NSTEMI	17,5% (n = 48)	9,1% (n = 65)	
keine Angaben	19,3% (n = 53)	23,5% (n = 44)	
	0,4% (n = 1)		
Ergometrie auffällig	39,3% (n = 108)	44,9% (n = 84)	0,18
Myokardszintigraphie auffällig	17,5% (n = 48)	21,9% (n = 41)	0,23
Herzinsuffizienz NYHA			<i>0,73</i>
0			
1	21,5% (n = 59)	23,0% (n = 43)	
2	17,5% (n = 48)	20,9% (n = 39)	
3	42,2% (n = 116)	38,5% (n = 72)	
4	9,5% (n = 26)	10,7% (n = 20)	
keine Angaben	0,7% (n = 2)	1,6% (n = 3)	
	8,7% (n = 24)	5,3% (n = 10)	
LV Ejektionsfraktion (%)	62 ± 19	63 ± 18	0,66

BMS wurden vermehrt in die RCA und DES öfter in den RIVA implantiert. Bei der Lokalisation und dem Grad der Stenose sowie dem Läsionstyp gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei Bifurkationsstenosen wurden häufiger BMS verwendet (Tabelle 19).

Tabelle 19: Charakteristika der Zielläsion (n = 462)

	BMS (n = 275)	DES (n = 187)	p-Wert
Zielgefäß			<i>0,001</i>
RIVA	24% (n = 66)	40,1% (n = 75)	
RCX	20,7% (n = 57)	20,3% (n = 38)	
RCA	37,5% (n = 103)	24,6% (n = 46)	
Venengraft	2,5% (n = 7)	4,3% (n = 8)	
andere	15,3% (n = 42)	10,7% (n = 20)	
Lokalisation			0,42
proximal	37,8% (n = 104)	38,5% (n = 72)	
medial	41,5% (n = 114)	45,5% (n = 85)	
distal	20,7% (n = 57)	16,0% (n = 30)	
Bifurkationsläsion	34,1% (n = 95)	19,8% (n = 37)	<i>0,001</i>
Läsionstyp			0,17
A	2,5% (n = 7)	0,5% (n = 1)	
B1	16,4% (n = 45)	10,2% (n = 19)	
B2	33,8% (n = 93)	32,6% (n = 61)	
C	27,3% (n = 75)	18,7% (n = 35)	
sonstige	8,0% (n = 22)	4,8% (n = 9)	
keine Angaben	12,0% (n = 33)	33,2 (n = 62)	
Grad der Stenose (%)	85 ± 15	84 ± 14	0,37

BMS waren im Durchschnitt kürzer und vom Durchmesser größer als implantierte DES (Tabelle 20).

Tabelle 20: Charakteristika der Stents (n = 462)

	BMS (n = 275)	DES (n = 187)	p-Wert
Durchmesser [mm]	2,99 ± 0,45	2,91 ± 0,34	<i>0,026</i>
Länge [mm]	13,68 ± 5,72	19,08 ± 6,1	<i>< 0,001</i>

Bei 19,3% (n = 53) der BMS und bei 48,1% (n = 90) der DES hatte bereits vorher am gleichen Gefäß eine PCI stattgefunden ($p < 0,001$).

Patienten, die einen BMS erhalten haben, haben zu 64,4% (n = 177) in der gleichen Sitzung noch mindestens einen weiteren Stent in dieselbe Läsion gesetzt bekommen. Bei Patienten, die einen DES erhalten haben lag die Anzahl bei 50,3% (n = 94) ($p < 0,05$).

Bei 30,2% (n = 83) der BMS Implantationen und bei 31,6% (n = 59) der DES Implantationen wurden noch mindestens ein weiterer Stent in ein anderes Gefäß gesetzt ($p > 0,05$).

4.2.3 Nachuntersuchung

4.2.3.1 Allgemein

Die Kontrolluntersuchung bestand bei 84% der Patienten aus einer Herzkatheteruntersuchung. Bei den übrigen 16% der Patienten fand die Kontrolle wie in Tabelle 21 dargestellt statt.

Tabelle 21: Kontrolluntersuchungen (n = 125)

	Patientenbezogen (n = 125)	Stentbezogen (n = 462)
Herzkatheter	84,0%	77,3%
Stationär	5,6%	10,2%
Ambulant	1,6%	1,9%
Telefonisch	6,4%	8,0%
Briefverkehr	2,4%	2,6%

24,8% (n = 31) unterzogen sich innerhalb von 4 Monaten nach der Intervention einer Kontrolluntersuchung oder hatten ein Ereignis. Bei 45,6% (n = 57) der Patienten hat das Follow-up nach 4 bis 8 Monaten stattgefunden und bei 29,6% (n = 37) der Patienten erfolgte es nach mehr als 8 Monaten. BMS Patienten wiesen eine durchschnittliche Follow-up Zeit von 273 Tagen auf. DES hatten im Durchschnitt nach 339 Tagen ihr Follow-up.

Patientenbezogene Auswertung

Die patientenbezogenen Auswertung ergab, dass bei 65,6% (n = 82) der 125 Patienten ein MACE stattgefunden hat. 13,6% der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Follow-ups einen Herzinfarkt (STEMI 6,4% (n = 8) oder NSTEMI 7,2% (n = 9)) erlitten. Einer ACVB Operation mussten sich sieben Patienten unterziehen. Unter diesen hatten bei zwei Patienten sowohl die dokumentierten BMS als auch die DES keine Restenose. Bei zwei Patienten hatten alle zehn implantierten Stents eine Restenose von 95% - 100%, wobei die DES im RD (2x), in der RCA (1x), im RIVA (1x) und die BMS in der RCA (3x) und dem RD (3x) implantiert waren. Bei drei Patienten hatten nur die BMS eine Restenose von 60% - 95%. Sechs Stents waren im RIVA, fünf Stents im Hauptstamm und ein Stent in der RCA implantiert worden.

Die patientenbezogene Analyse ergab eine notwendige TLR bei 53,6% (n = 67) der Patienten. 39,2% (n = 49) der Patienten hatten lediglich eine Restenose in den BMS, 4%

(n = 5) der Patienten ausschließlich in den DES und 10,4% (n = 13) der Patienten wiesen eine Restenose in beiden Stents auf.

Bei 48,0% (n = 60) der Patienten musste das zuvor gestentete Gefäß (nicht die Läsion) erneut revaskularisiert (TVR) werden. Dies betraf bei 29,6% (n = 37) der Patienten nur die Gefäße, die mit BMS versorgt worden waren, bei 5,6% (n = 7) der Patienten nur die Gefäße, die DES erhalten haben und bei 12,8% (n = 16) der Patienten die Gefäße, in die sowohl BMS als auch DES gesetzt worden waren.

Insgesamt verstarben sieben der 125 Patienten. Bei drei Patienten wurde der Tod telefonisch oder per Brief mitgeteilt. Hier ist die Todesursache unbekannt. Zwei der Patienten verstarben an einem Myokardinfarkt und weitere zwei Patienten aus nicht kardialer Ursache.

Die patientenbezogene MACE Übersicht zeigt Abb. 17.

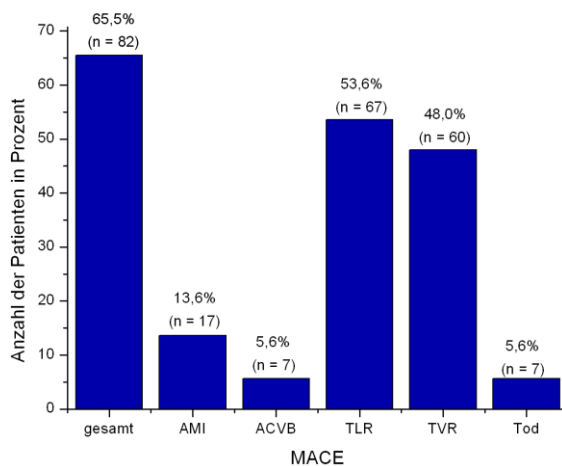


Abb. 17: Ereignis MACE (patientenbezogen, n = 125)

Stentbezogene Auswertung

Die stentbezogene Auswertung aller Stents ergab eine gesamt MACE Rate von 50,4%. Unter den BMS hatten 60,7% und unter den DES 35,3% ein MACE ($p < 0,001$). Genauer betrachtet wurden hier die Unterschiede zwischen den Stenttypen in Bezug auf TLR und TVR.

Die TLR musste zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 31,2% aller implantierten Stents durchgeführt werden. 43,3% der BMS und 13,4% der DES waren betroffen ($p < 0,001$).

Die TVR wurde bei 25,5% aller implantierten Stents durchgeführt. In 32,4% der BMS Fälle und in 15,5% der DES Fälle fand eine Revaskularisierung im gleichen Gefäß, aber nicht in der zuvor gestenteten Läsion statt ($p < 0,001$).

Die stentbezogene Auswertung wird in Abb. 18 und Abb. 19 gezeigt.

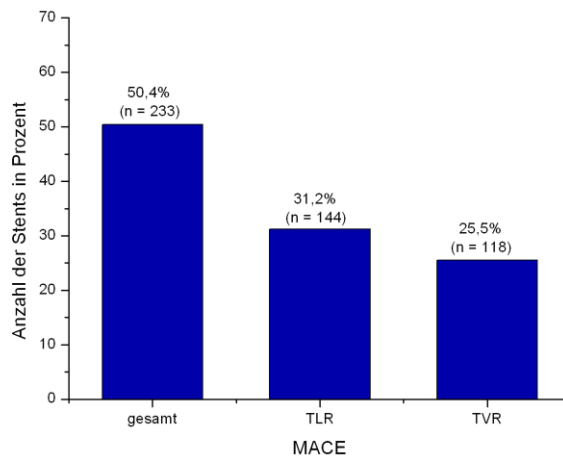


Abb. 18: Ereignis MACE (stentbezogen, n = 462)

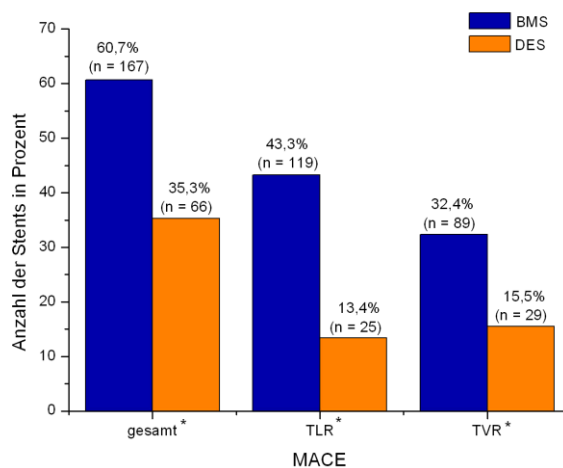


Abb. 19: Ereignis MACE (stentbezogen BMS vs. DES, n = 462)

4.2.3.2 Überlebenszeitanalysen

Die Kaplan Meier Kurven für die patientenbezogene Auswertung zeigen, dass nach 6 Monaten 62,1% der Patienten kein MACE erlitten haben, nach 12 Monaten sind 34,5% ereignisfrei. Nach 24 Monaten sind 23,7% der Patienten ohne MACE (Abb. 20).

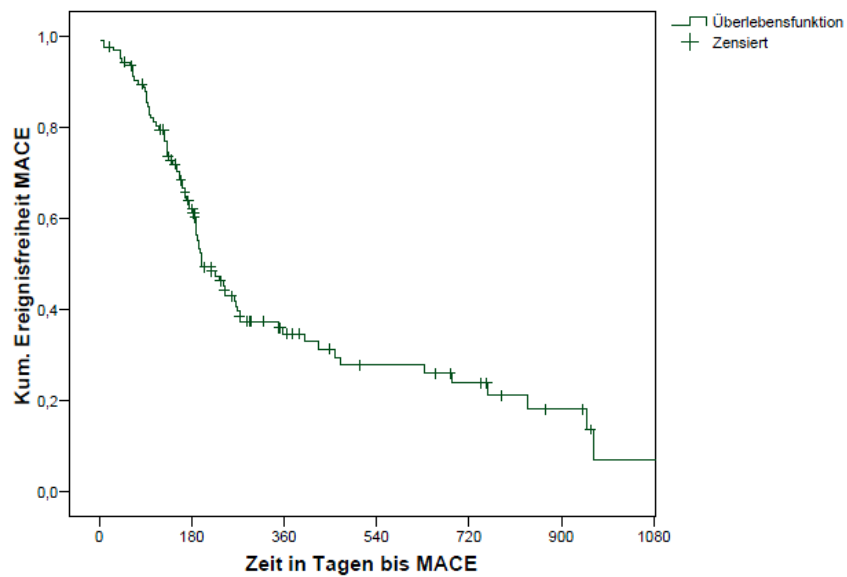


Abb. 20: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (n = 125)

Die Ereignisfreiheit von Herzinfarkt, ACVB Operation und Tod lag nach 36 Monaten über 77% (Tabelle 22).

Tabelle 22: Ereignisfreiheit AMI, ACVB und Tod nach 6, 12, 24 und 36 Monaten (n = 125)

	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
kein AMI				
STEMI	94,3%	88,1%	88,1%	88,1%
NSTEMI	96,2%	92,8%	87,6%	77,1%
kein ACVB	96,4%	94,2%	94,2%	94,2%
kein Tod	98,1%	94,0%	89,3%	79,4%

Der stentbezogene Vergleich zwischen BMS und DES zeigt in der Kaplan Meier Analyse, dass sich MACE mit $p < 0,001$ im Logrank Test signifikant unterschied. Nach 6 Monaten sind 65% BMS und 82% DES ereignisfrei. Nach einem Jahr sind es 41% der BMS und 66% der DES und nach 2 Jahren beträgt die Ereignisfreiheit 26% bei den BMS und 48% bei den DES (Abb. 21).

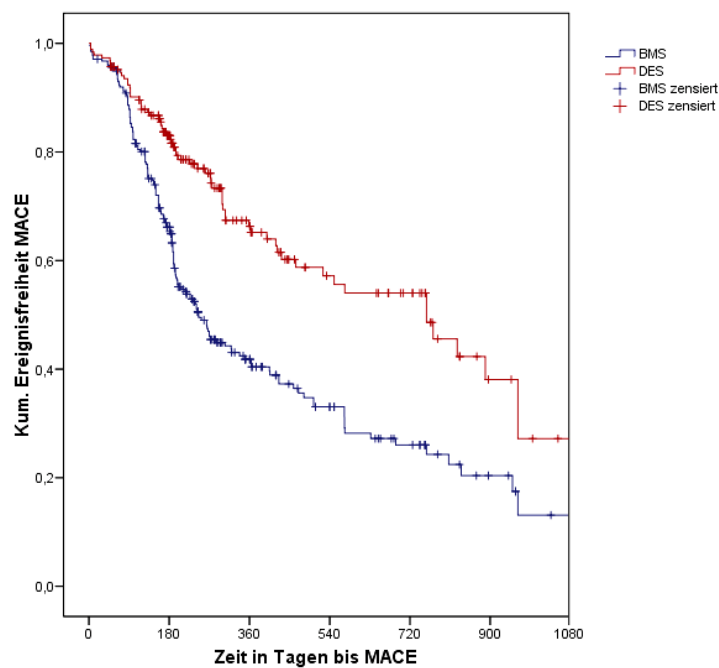


Abb. 21: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (n = 462)

Die Vergleiche in Bezug auf TVR und TLR (Abb. 22) zeigen, dass eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen besteht ($p < 0,001$).

Die Ereignisfreiheit von TLR im Vergleich DES vs. BMS ist in Tabelle 23 dargestellt.

Die Ereignisfreiheit von TVR zeigt einen ähnlichen Verlauf.

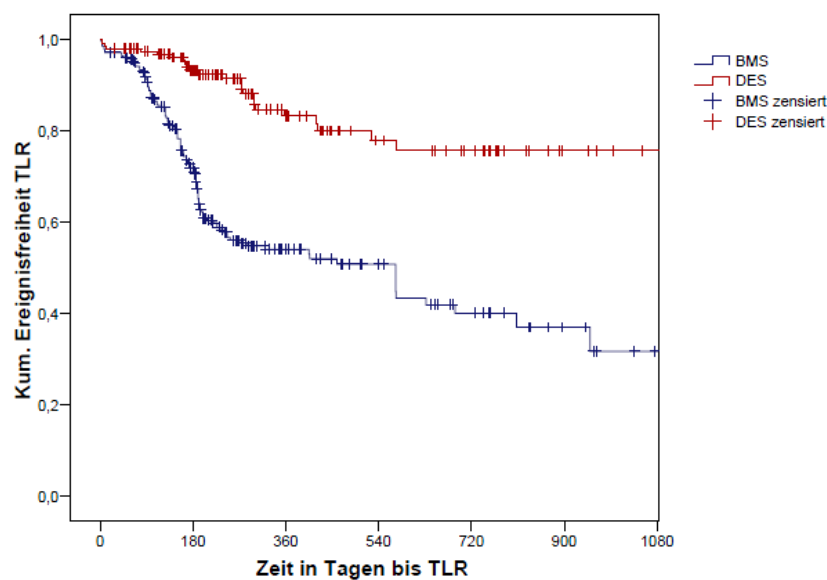


Abb. 22: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR (n = 462)

Tabelle 23: Ereignisfreiheit TLR und TVR nach 6, 12, 24 und 36 Monaten (n = 462)

	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
kein TLR				
BMS	71,8%	53,9%	40,0%	31,6%
DES	93,2%	83,2%	75,6%	75,6%
kein TVR				
BMS	79,1%	64,9%	47,0%	18,0%
DES	93,6%	80,0%	72,9%	57,1%

4.2.3.3 Target Lesion Revascularisation bei Diabetikern

Die stentbezogene Auswertung der 47 Diabetiker (154 Stents: 83 BMS und 71 DES) ergab eine TLR Rate von 49,4% (n = 41) bei den BMS und von 8,5% (n = 6) bei den DES (p < 0,001). Die Kaplan Meier Kurve (Abb. 23, Tabelle 24) zeigt den signifikanten Unterschied in Bezug auf TLR zwischen BMS und DES bezogen auf die Follow-up Zeit.

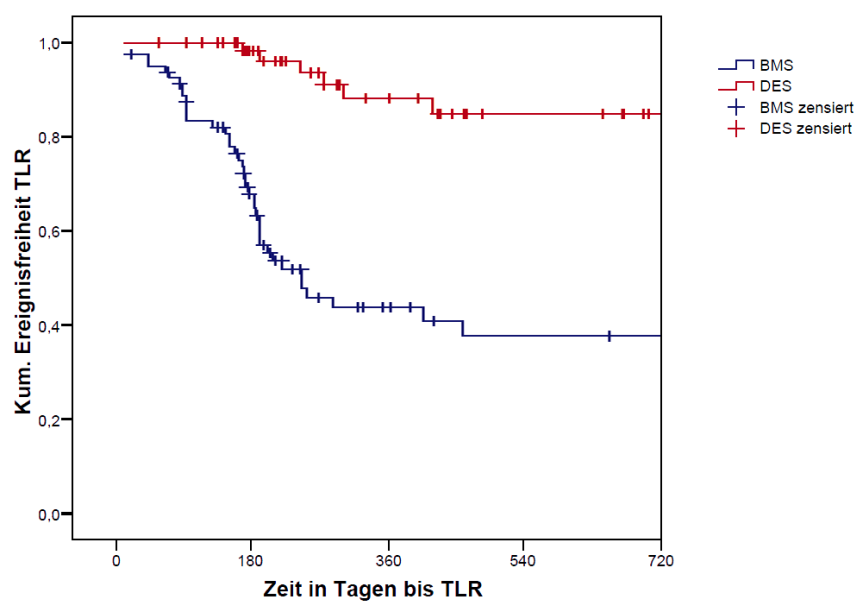


Abb. 23: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Diabetikern

Auch TVR unterschied sich mit 30,1% (n = 25) bei den BMS und 7,0% (n = 5) bei den DES in den beiden Gruppen signifikant (p < 0,001). Die Behandlung des Diabetes mellitus (diätetisch, oral oder Insulin) unterschied sich bezogen auf die TLR nur in den Gruppen oralen Medikation (TLR oral BMS (50%, n = 17) vs. DES (11,1%, n = 3)) und Insulin (TLR Insulin BMS (52,9%, n = 18) vs. DES (3,1%, n = 1)) signifikant.

Tabelle 24: Ereignisfreiheit TLR bei Diabetikern nach 6, 12 und 24 Monaten

kein TLR	6 Monate	12 Monate	24 Monate
BMS	67,8%	43,8%	37,7%
DES	98,2%	88,2%	84,9%

4.3 Läsionsbezogene Auswertung

In die läsionsbezogenen Auswertung wurden alle dokumentierten 1691 Stents einbezogen.

28,0% (n = 382) der BMS und 20,4% (n = 67) der DES wurden in Bifurkationen implantiert (p = 0,004). Die bifurkationsbezogene TLR Rate zeigte eine notwendige Wiedereröffnung von 24,3% (n = 93) der BMS und von 17,9% (n = 12) der DES (p = 0,167). Eine Tendenz bei Bifurkationsstenosen zeigt, dass BMS häufiger als DES revaskularisiert werden mussten (Abb. 24).

Die Läsionstypbezogene TLR Rate unterschied sich nur bei B2 Läsionen (p = 0,001) signifikant. Mit 25,4% (n = 113) mussten BMS häufiger revaskularisiert werden als DES mit 11,1% (n = 12). Bei A (11,4% vs. 0%), B1 (12,8 vs. 12,5%) und C (28,3% vs. 19%) Läsionen gab es keinen signifikanten Unterschied. Tendenziell mussten BMS häufiger wiedereröffnet werden (Abb. 24).

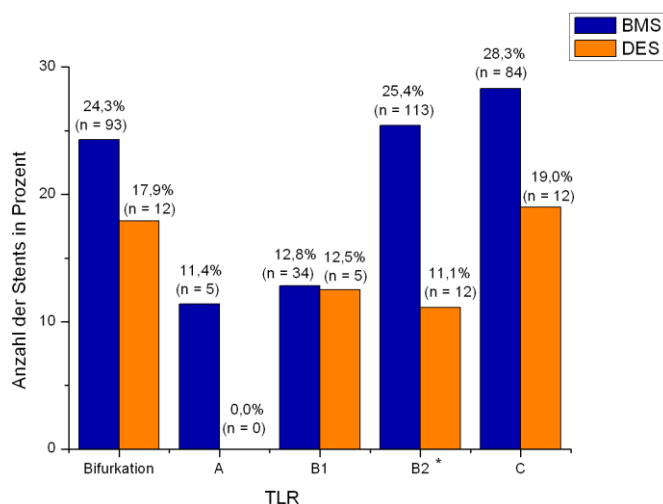


Abb. 24: Ereignis TLR bifurkations- und läsionstypbezogen: Signifikanter Unterschied bei B2 Läsionen

Bei der gefäßbezogenen TLR Rate zeigte sich, dass von insgesamt 546 der in den RIVA (403 BMS und 143 DES) implantierten Stents 116 ein TLR aufwiesen. 26,0% (n = 100)

aller in den RIVA implantierten BMS und 11,3% (n = 16) aller DES Läsionen mussten erneut revaskularisiert werden ($p < 0,001$) (Abb. 25).

In den RCX wurden 310 Stents (257 BMS und 53 DES) implantiert. 54 Stents mussten wiedereröffnet werden (17,9% (n = 44) der BMS und 19,6% (n = 10) der DES, $p = 0,77$) (Abb. 25).

Von insgesamt 559 Stents in der RCA (479 BMS und 80 DES) hatten 105 Stents ein TLR. 19,1% (n = 89) aller in der RCA implantierten BMS und 20,0% (n = 16) aller DES waren betroffen ($p = 0,84$) (Abb. 25).

Insgesamt wurden 56 Stents in einen Venengraft (43 BMS und 13 DES) implantiert. Aufgrund von Stentverschluss mussten 41,9% (n = 18) aller im Venengraft implantierten BMS und 30,8% (n = 4) aller DES Läsionen revaskularisiert werden ($p = 0,47$) (Abb. 25).

In andere Gefäße (Abb. 2) wurden 220 Stents (180 BMS und 40 DES) implantiert. 25,4% (n = 45) aller implantierten BMS und 12,5% (n = 5) aller DES Läsionen mussten erneut revaskularisiert werden ($p = 0,08$) (Abb. 25).

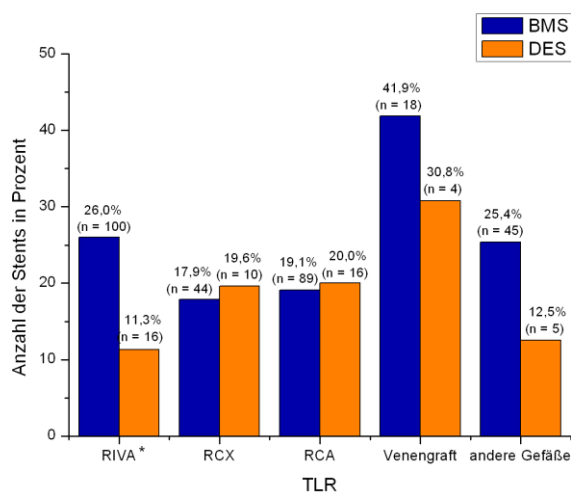


Abb. 25: Ereignis TLR gefäßbezogen: Signifikanter Unterschied in dem RIVA

Die Überlebensfunktion der implantierten Stents (ungeachtet ob BMS oder DES) in die verschiedenen Koronararterien in Bezug auf die TLR zeigte, dass nach 3 Jahren Stents in dem RIVA, in dem RCX und in der RCA eine Ereignisfreiheit von 65% bis 70% hatten. Die Ereignisfreiheit von andere Gefäße (Hauptstamm, Ramus diagonalis, Ramus marginalis, RPLD, RIVP, Ramus intermedius) lag nach 3 Jahren bei 60,9% und die der Venengrafts bei 35,9% (Tabelle 25). Der Logrank Test zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,38$).

Tabelle 25: Ereignisfreiheit TLR bezogen auf die Koronargefäße nach 6, 12 und 24 Monaten

kein TLR	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
RIVA	84,9%	73,1%	70,8%	69,5%
RCA	86,0%	77,1%	71,1%	66,4%
RCX	88,9%	78,0%	72,8 %	67,5%
Venengraft	87,9%	71,5%	53,9%	35,9%
andere Gefäße	87,7%	69,1%	60,9%	60,9%

Bezogen auf den Läsionstyp und die TLR Rate beim Follow-up (ungeachtet des Stenttyps) zeigte der Logrank Test mit $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied. Nach 3 Jahren zeigen Typ A Läsionen eine Ereignisfreiheit des TLR von 82,9%. Typ B1 Läsionen liegen bei 76,0%, Typ B2 Läsionen bei 61,3% und Typ C Läsionen bei 58,1% (Abb. 26).

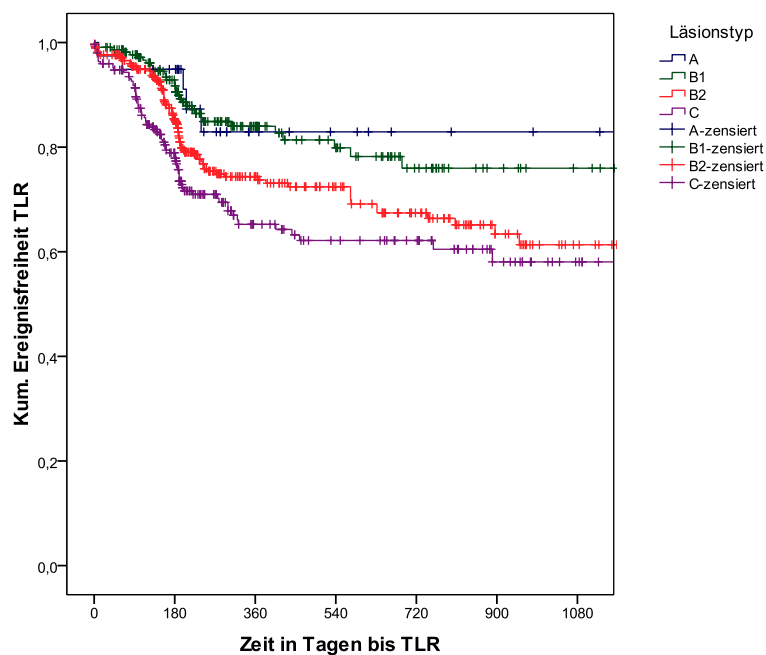


Abb. 26: Ereignisfreiheit TLR bezogen auf den Läsionstyp

4.4 Vergleich der Stenttypen

Von den insgesamt 1691 Stents wurden 1362 BMS und 329 DES implantiert. Innerhalb der Stentgruppen BMS und DES gab es zwischen den Stents bezüglich der MACE und der TLR Rate keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 26, Tabelle 27).

Tabelle 26: Ereignisse Coroflex® vs. Coroflex®Blue

	Coroflex®	Coroflex®Blue
MACE	40,1% (n = 301)	40,5% (n = 248)
TLR	20,1% (n = 151)	23,7% (n = 145)

Tabelle 27: Ereignisse Coroflex®Please vs. Taxus®Express® vs. Taxus®Liberté®

	Coroflex®Please	Taxus®Express®	Taxus®Liberté®
MACE	27,3% (n = 27)	42,4% (n = 28)	33,5% (n = 55)
TLR	12,1% (n = 12)	18,2% (n = 12)	16,5 % (n = 27)

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Statistische Methoden

Die Auswahl der Stents wurde aufgrund der vorhandenen Risikofaktoren und des akuten Zustandes des Patienten vor der Intervention durch den behandelnden Arzt getroffen. Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, da keine zufällige Zuteilung der Stents stattgefunden hat. Dies hat zur Folge, dass die Fallzahlen der zu vergleichenden Gruppen unterschiedlich groß sind und dass sich zu zufälligen Fehlern noch systematische Fehler (Bias) addieren können. Aus Stichprobenanalysen getroffene Aussagen müssen damit nicht generell repräsentativ für die Grundgesamtheit sein.

Die retrospektive Datenerhebung nutzt Daten, die primär nicht aus Gründen der Forschung aufgenommen wurden. Daraus resultieren an manchen Stellen unvollständige Datensätze. Eine Analyse großer Datenmengen und multiple Tests ermöglichten es neue Hypothesen zu generieren.

Die Begrenzung der Irrtumswahrscheinlichkeit auf höchstens α (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) gilt nur beim Testen einer Hypothese mit Hilfe *eines* Signifikanztests. Durch die Festsetzung von α wird der Fehler erster Art kontrolliert. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden *mehrere* Signifikanztests durchgeführt. Durch die Mehrfachtestung in derselben Grundgesamtheit kommt es zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art (α -Fehler-Inflation), bei dem die Nullhypothese abgelehnt wird, obwohl sie zutrifft.

Um das Risiko auf falsch positive Resultate möglichst gering zu halten sollten bei multiplen Endpunkten diese in einem Punkt (in unserem Register MACE) zusammengefasst werden. Für die einzelnen Endpunkte (hier MI, TLR, TVR, ACVB, Tod) sowie für eine Subgruppenanalyse (hier Diabetiker und Patienten mit mehreren Stents; siehe Kapitel 4.1.3.3) ist nur eine explorative Interpretation möglich [7, 89].

In diesem Register wurden 55 Parameter zu jedem Patienten in die Auswertung einbezogen. Ziel war es einen Gesamtüberblick zu erlangen und durch Mehrfachtestung eine explorative Analyse durchzuführen, bei der zur Generierung einer Hypothese die Anwendung multipler Testprozeduren nicht erforderlich ist.

In einer neuen prospektiven randomisierten Studie sollen die in diesem Register signifikant unterschiedlichen Parameter näher betrachtet werden.

Da in manchen Gruppen kleine Patientenzahlen vertreten sind, reichen die beobachteten Ereignisse nicht aus, um zu einer Ablehnung der Nullhypothese zu gelangen – das Ergebnis ist nicht signifikant, es wird als Zufall angesehen [89]. Ein Beispiel hierfür zeigt Tabelle 13: 6,6% ($n = 41$) der BMS Patienten und 2,7% ($n = 3$) der DES Patienten sind verstorben ($p = 0,12$). Prozentual sind mehr als doppelt so viele BMS Patienten gestorben. Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. DES Patienten waren in sehr geringer Fallzahl vertreten. Besonders bei kleinen Stichproben besteht das Risiko den Beta Fehler zu begehen und damit die Alternativhypothese abzulehnen, obwohl sie richtig ist.

Statistisch können auch geringe Fallzahlen zu signifikanten Unterschieden führen. Die zu vergleichenden Gruppen sollten dabei annähernd gleich groß sein. Dies ist für den Vergleich der DES und BMS *in verschiedenen Patienten* (siehe Kapitel 4.1) nicht gegeben. Hier bestand ein Verhältnis der implantierten Stents von 14,8% DES zu 85,2% BMS (siehe Abb. 4). Anders ist es beim Vergleich von DES und BMS *in einem Patienten* (siehe Kapitel 4.2). Hier sind ähnliche prozentuale Anteile von DES (40,5%) und BMS (59,5%) in der beobachteten Patientengruppe vorhanden (siehe Abb. 16).

Vor allem bei großen Stichproben kann man statistische Signifikanzen erhalten, obwohl der Effekt gering oder möglicherweise sogar klinisch unbedeutend ist [89]. Ein Beispiel hierfür zeigt Tabelle 11: Der Durchmesser zwischen BMS ($n = 275$) und DES ($n = 187$) unterscheidet sich um 0,08 mm (bei einem durchschnittlichen Durchmesser aller Stents von 2,96 mm) mit $p = 0,026$ signifikant.

Ein nicht signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$) bedeutet nicht, dass nachgewiesen wurde, dass kein Unterschied besteht.

Statistische Signifikanz und klinische Relevanz beschreiben verschiedene Qualitäten eines Studienergebnisses. Während ersteres mit Hilfe des p-Wertes den Zufall als Ursache eines Unterschiedes ausschließt, lässt letzteres Rückschlüsse auf die Größe des klinischen Unterschiedes zwischen den Gruppen ziehen. Die statistische Signifikanz ist also nicht gleichbedeutend mit der klinischen Relevanz [3, 6].

Die Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse ermöglicht den Vergleich von Patienten, die keine identischen Beobachtungszeiträume haben, da sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie eingestiegen sind. Die Kaplan Meier Kurve spiegelt auch

zensierte Daten (siehe Kapitel 3.4.3.6) bei nicht Erreichen des MACE wider. Es ist jedoch falsch bei zensierten Daten die beobachtete Zeit als Überlebenszeit zu sehen, da sie keine Auskunft darüber geben, wann und ob der Patient ein MACE haben wird. Es ist nur sicher, dass er bis zum Ende der Beobachtung kein MACE hatte. Patienten, die später in die Studie eingestiegen sind haben eine kürzere Beobachtungszeit und damit eine geringere Wahrscheinlichkeit ein MACE zu bekommen. Eine wichtige Annahme ist, dass die Überlebensprognose eines Patienten im Verlauf der Studie konstant bleibt. Man nimmt an, dass Patienten, bei denen bis zum Kontrolltermin kein Ereignis eintrat (zensierte Daten) die gleiche Prognose haben, wie die Patienten, die in der Studie verbleiben [89, 130].

Der Logrank Test ist ein nicht parametrisches Verfahren, das dazu dient die Überlebenswahrscheinlichkeiten zweier Gruppen miteinander zu vergleichen. Es wird überprüft, ob das Ereignisrisiko der Gruppen verschieden ist, indem die Anzahl beobachteter und erwarteter Ereignisse zu jedem der Zeitpunkte miteinander verglichen wird. Der Logrank Test basiert auf der Chi-Quadrat-Verteilung und gewichtet alle Ereignisse gleich. Die größte Wahrscheinlichkeit einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zu erkennen hat der Logrank Test, wenn die Ereignisraten in den verschiedenen Gruppen proportional zueinander sind (die Kaplan Meier Kurven kreuzen sich nicht) [89, 129].

5.1.2 Datenerhebung und Auswertung

Alle Patienten, bei denen eine Kontrolluntersuchung stattgefunden hat, wurden in das Register aufgenommen. Bis auf den Stenttyp wurden keine Ausschlusskriterien festgelegt. Dies hatte zur Folge, dass ein Gesamtüberblick erreicht werden konnte, ohne gezielt Patientengruppen (z.B. Diabetiker) auszuschließen. Dies ist ein Vorteil von Registern („real world“). In randomisierten Studien werden oft Patientengruppen ausgeschlossen [103].

Aufgrund des Fehlens von Daten bei einer nicht vorhandenen Kontrolluntersuchung konnten 51 Patienten (84 Stents) nicht berücksichtigt werden. Da einige Patienten mehr als einen Stent erhalten haben, wurden die Daten sowohl patienten- als auch stentbezogen ausgewertet. Bei der stentbezogenen Auswertung kam es häufiger zu signifikanten Unterschieden. Dies ist mit der höheren Fallzahl zu erklären. Des Weiteren fielen bei der stentbezogenen Auswertung Patienten mit einem höheren

Risikoprofil mehr ins Gewicht, da diese aufgrund ihrer Anamnese mehr Stents erhalten haben. Nicht alle Kontrolluntersuchungen bestanden aus Herzkatheteruntersuchungen. Der Informationsgehalt der Telefon- und Briefbefragungen war bezüglich der TVR und TLR nicht immer aussagekräftig. Lediglich ACVB Operationen, Myokardinfarkte und das Ereignis Tod konnten definitiv berücksichtigt werden.

Die Stents wurden durch den behandelnden Arzt nach den Leitlinien der DGK zugeteilt. In den Tabellen der Anamnesen (siehe Tabelle 7 und 17) und der kardiovaskulären Parameter (siehe Tabellen 9-11 und 18-20) spiegelt sich diese Zuteilung teilweise wider. DES sollen bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Restenose implantiert werden. Auch bei stabiler KHK mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden de-novo-Koronarstenose, bei einem Gefäßdurchmesser $< 3,0$ mm oder einer Stenosenlänge > 15 mm sind DES indiziert. Des Weiteren werden bei erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes und bei Stentstenose eines unbeschichteten Koronarstents DES Implantationen empfohlen. Zurückhaltend werden DES bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose eingesetzt. Dies betrifft Patienten mit deutlich eingeschränkter LV-Funktion ($< 30\%$), Niereninsuffizienz oder bei diffuser KHK mit Mehrgefäß-PCI. DES sollten nicht verwendet werden, wenn die Möglichkeit einer verlängerten Clopidogrelgabe nicht gegeben ist [10, 103].

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Risikofaktoren

Der Erfolg einer Stentimplantation zeichnet sich in einer verminderten Anzahl von Restenosen und MACE aus. Eine erneute Wiederverengung der gestenteten Läsion ist sowohl abhängig von dem kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten als auch von der Lokalisation, der Länge und dem Durchmesser des Stents.

Zu den Hauptrisikofaktoren für KHK zählen Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Hypertonus und die familiäre Prädisposition [17, 52, 76, 86]. Weitere Faktoren, die die Arteriosklerose und somit auch die KHK begünstigen sind Adipositas, hohes Alter, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteria carotis Stenosen sowie Schlaganfälle [52]. Auch eine chronische Niereninsuffizienz, deren Entstehen unter anderem durch Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie begünstigt wird, stellt ein Risiko dar. Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt, einer vorherigen perkutanen Koronarintervention [59] oder Bypassoperation haben ein

erhöhtes Risiko für Restenosen. Uneinigkeit herrscht in der Literatur darüber, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die MACE und die Restenoserate hat [2, 76, 105]. Ein hohes Risiko besteht bei komplexen Läsionen vom Typ B oder C sowie bei Stenosen in Ostiumnähe [61] oder in Bifurkationen und solchen, die im LAD lokalisiert sind [16, 59, 61]. Auch die Notwendigkeit der Implantation mehrerer Stents führt zu einem erhöhten Restenoserisiko [31, 44, 59]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Restenose steigt mit der Kombination von mehreren Risikofaktoren.

5.2.2 Vergleich der Marburger Patienten mit anderen Studien

In vielen Studien wurden gezielt einige komplexe Läsionen wie z.B.: Bifurkationen, Restenosen, Bypassgefäße, Typ C Läsionen, lange Läsionen oder kleine Gefäße ausgeschlossen [54, 81, 94]. Auch Patienten, die kardiologische Ereignisse wie z.B.: einen akuten Myokardinfarkt vor der PCI [27, 90] oder eine LV Ejektionsfraktion < 30% [23, 54, 81, 117] aufwiesen, wurden häufig nicht integriert. Dies hatte zur Folge, dass Patienten dieser Studien bessere Eingangsvoraussetzungen aufwiesen, als die Patienten, die unserem Register vorlagen. Des Weiteren fällt auf, dass der Anteil der Patienten unseres Registers, die in der Anamnese einen ACVB, einen Herzinfarkt oder eine PCI aufwiesen im Gegensatz zu anderen Studien [60, 90, 94] sehr hoch war.

Unsere Patienten wiesen im Vergleich [23, 54, 81, 94] ein deutlich höheres Risikoprofil auf. Über 85% der Patienten litten sowohl an einer arteriellen Hypertonie als auch an Hyperlipidämie. Außerdem wurde eine hohe Anzahl an Diabetikern in unser Register eingeschlossen.

Ein Vergleich der Patientengruppen unterschiedlicher Studien ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Vergleich der Anamnesen der Patientengruppen mit anderen Studien

	Unser Register In verschied Pat.	Unser Register In einem Pat.	SIRIUS	RAVEL	E- SIRIUS	C- SIRIUS	TAXUS II	TAXUS IV	TAXUS V	TAXUS VI	SCANDS TENT	Mirabell a et al.
Hypertonie	BMS DES 88,4%	94,0%	68%	61%	64%	48%	67%	69%	73,6%	58,1%	38%	60,2%
Hyper- lipidämie	BMS DES 85,5%	95,0%	75%	43%	71%	86%	-	65,6%	73,9%	73,4%	84%	66,7%
Nikotin Aktiv	BMS DES 21,8%	16,8%	26,3%	33%	30%	38%	25%	20,1%	19,9%	23,9%	33%	59,7%
Diabetes mellitus	BMS DES 27,7%	37,6%	28%	21%	27%	24%	16%	11%	29,9%	22%	18%	34,1%
Z.n. Herzinfarkt	BMS DES 33,0%	37,6%	33%	34%	43%	42%	43%	29,9%	26,3%	-	50%	39,8%
Z.n. ACVB	BMS DES 14,5%	23,3%	28%	38%	41%	48%	36%	30,5%	31,4%	-	54%	10,4%
Z.n. Pci	BMS DES 26,3%	32,0%	-	-	22%	8%	17%	-	-	-	ACVB+P CI	-
Akuter Myokardinf	BMS DES 58,4%	36,8%	-	-	19%	8%	12%	-	-	20,7%	16%	-
LV-EF	BMS DES 62%	62,0%	-	-	22%	8%	-	-	-	17,9%	19%	-
RIVA	BMS DES 30,4%	40,1%	56%	-	-	40%	-	55%	-	-	55%	50%
Bifurkation	BMS DES 51,8%	24,0%	43%	51%	56%	40%	44%	41,4%	37,6%	47,1%	53%	34,7%
	BMS DES 27,1%	34,1%	44%	49%	57%	32%	40%	40,0%	39,6%	53,4%	45%	50,3%
	BMS DES 19,1%	19,8%	-	-	-	-	-	-	-	-	33%	0,8%
Läsionstyp C	BMS DES 20,3%	27,3%	54%	-	-	54%	-	-	-	-	35%	7,6%
	BMS DES 20,2%	18,7%	21%	-	-	B2+C 64%	-	-	37,6%	53,7%	-	33,1%
Stentlänge [mm]	BMS DES 14,57	13,68	26%	-	-	B2+C	-	-	37,0%	57,5%	-	67,1%
	BMS DES 19,39	19,08	21,2	9,61 L	15,1 L	12,6 L	10,5 L	13,4 L	17,2 L	mehrere Stents	17,2 L	16,39
			21,5	9,56 L	14,9 L	14,5 L	10,6 L	13,4 L	17,3 L	33,0	18,8 L	22,24

L: Länge der Läsion [mm]

Die anamnestischen Daten der Patienten unseres Registers zeigten, dass Patienten, die nur DES erhalten haben und Patienten, die sowohl BMS als auch DES erhalten haben schlechtere klinische und epidemiologische Voraussetzungen mitbrachten als Patienten, die nur BMS erhalten haben.

5.2.3 Vergleich der Ergebnisse

5.2.3.1 Allgemein

Der Literaturvergleich wurde dadurch erschwert, dass das Zeitintervall des Follow-ups in den verschiedenen Studien unterschiedlich lang war. In vielen Studien war der Beobachtungszeitraum bis zum Follow-up auf sechs Monate oder ein Jahr beschränkt [70, 90, 94, 115].

Unser Register zeigt Ergebnisse über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren. Es gibt nur wenige randomisierte Studien, die Ergebnisse zu einem Follow-up von drei oder mehr Jahren untersucht haben.

Auch die unterschiedlichen Definitionen der major adverse cardiac events, die in der kardiovaskulären Forschung als Endpunkte gewertet werden, stellen eine Schwierigkeit beim Vergleich von Studienergebnissen dar. Laut Definition ist MACE eine Mischung von klinischen Ereignissen, die Endpunkte beinhalten, die sowohl die Effektivität (kein TVR, TLR) als auch die Sicherheit (kein Tod, MI, ST) der Behandlung widerspiegeln sollen [63]. Die Kombination der unterschiedlichen Endpunkte macht deren Interpretation schwierig und eine Differenzierung zwischen Wirksamkeit und Sicherheit nur schwer möglich [103]. Da es keine Standarddefinition für MACE gibt, führt dies zu unterschiedlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen in verschiedenen Studien. In randomisierten Studien, die DES und BMS verglichen, war bei fast allen Studiendesigns in der Definition MACE der Tod (alle Todesursachen oder nur der Tod aufgrund einer kardialen Ursache), der Myokardinfarkt und TVR oder TLR inbegriffen. Wenige beinhalteten die Ereignisse ACVB, Stentthrombose oder Apoplex.

Sobald wiederholende Revaskularisierungsmaßnahmen zu der Definition MACE hinzugefügt werden, steigt die MACE Rate auf mehr als das doppelte an. Besonders TLR und TVR haben einen großen Einfluss auf die MACE Häufigkeit. Es wurde empfohlen, die Sicherheit und die Effektivität im Outcome separat zu betrachten oder eine einheitliche Definition zu entwickeln [63].

Die MACE Definition unseres Registers beinhaltet den Myokardinfarkt, die ACVB Operation, den Tod des Patienten aufgrund aller Ursachen sowie TLR und TVR. Damit

werden in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien mehr Endpunkte in der Definition berücksichtigt. Auch die Integration beider Revaskularisierungsmaßnahmen (TLR **und** TVR) lässt eine gesteigerte MACE Häufigkeit in unserem Register erklären.

In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, ob der SES dem PES überlegen ist. Schömig et al. verglichen in einer Metaanalyse 16 randomisierte Studien (SES vs. PES) in Bezug auf die primären Endpunkte TLR und Stentthrombose (ST), sowie die sekundären Endpunkte Tod und Myokardinfarkt (MI) nach 30 Monaten. SES erforderten signifikant weniger Reinterventionen (9,5% vs. 12,7%) und wiesen eine geringere Rate an Stentthrombosen auf (1,2% vs. 2,6%). Das Auftreten der Endpunkte Tod (6,0% SES vs. 6,3% PES) und MI (5,3% SES vs. 7,1% PES) unterschied sich nicht signifikant. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den in der Metaanalyse integrierten, einzelnen Studien gefunden [95]. Ähnliche Ergebnisse zeigten die SIRTAX Studie [127], die ISAR DESIRE Studie [57] sowie die Long DES II Studie [62].

SES scheinen im Gegensatz zu PES eine geringere Neointimahyperplasie zu bewirken. Die Unterschiede zwischen den Stents bezüglich des Auftretens eines Ereignisses sind nicht in allen Studien signifikant [50].

Die REALITY Studie zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Restenoserate und dem Auftreten von MACE zwischen SES und PES gibt. Nach einem Jahr lag die MACE Rate bei 10,7% der SES. 11,4% der PES. Eine TLR erfolgte bei 6,0% der SES und 6,1% der PES [79]. Ähnliche nicht signifikante Ergebnisse zeigten auch die SORT OUT II Studie [41] sowie die TAXi (CAVE: geringe Fallzahl) Studie [42].

Eine Metaanalyse mit 38 randomisierten Studien verglich SES, PES und BMS untereinander. Der Endpunkt Tod war in allen Gruppen ähnlich. SES hatten das geringste Risiko für einen MI ($p = 0,03$ vs. BMS; $p = 0,045$ vs. PES). Die TLR Rate war bei beiden DES im Vergleich zum BMS reduziert. Der Unterschied zum BMS trat verstärkt bei SES auf ($p = 0,0021$) [110].

Falls ein signifikanter Unterschied mit dem Vorteil bei dem SES besteht, könnte dies zur Folge haben, dass die Ergebnisse der Studien PES vs. BMS einen geringeren und gegebenenfalls nicht signifikanten Unterschied gegenüber Ergebnissen von Studien SES vs. BMS aufweisen.

Ein Beispiel für diese Vermutung stellen die RAVEL und die SIRIUS Studie im Vergleich zur TAXUS II Studie dar. Die 5 Jahres Ergebnisse dieser drei Studien zeigten alle signifikante Unterschiede bezüglich der MACE und TLR Raten im Vergleich BMS vs. DES mit einem Vorteil bei den DES. In der TAXUS II Studie (PES vs. BMS) zeigte sich jedoch eine kleinere Differenz zwischen den Stents bezüglich der MACE Rate [104] im Gegensatz zu den MACE Raten in der RAVEL [80] und der SIRIUS [123] Studie, die SES mit BMS verglichen (siehe Tabelle 29). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der TLR Rate. Der Unterschied zwischen SES und BMS war auch hier größer als zwischen PES und BMS [80, 123].

Da in unserem Register nur PES aufgenommen wurden, könnte dies eine Erklärung dafür sein, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen PES und BMS bei dem Vergleich der Stents *in verschiedenen Patienten* gab (siehe Tabelle 13).

Der DES Stent-Pool unseres Registers setzt sich aus dem Coroflex®Please, dem Taxus®Express® und dem Taxus®Liberté® Stent zusammen. Alle drei Stents setzen Paclitaxel frei (PES). Studien, die diese Stents untereinander direkt vergleichen, werden zurzeit durchgeführt [97]. Die „single arm“ PECOPS Pilotstudie präsentierte nach 3 Jahren eine MACE Rate des Coroflex®Please von 17,9%. Die Ereignisfreiheit MACE betrug 82,1%. Ein indirekter Vergleich zu den TAXUS Studien wurde durchgeführt und ergab eine ähnliche Ereignisfreiheit MACE, aber eine erhöhte TLR Rate bei dem Coroflex®Please Stent im Gegensatz zu dem Taxus®Stent. Die vermehrte Revaskularisierungsrate wurde unter anderem auf eine erhöhte Anzahl an Diabetikern in der PECOPS Studie zurückgeführt [117, 118].

Unser Register zeigt keine signifikanten Unterschiede in der MACE Rate zwischen Coroflex®Please, Taxus®Express® und Taxus®Liberté® Stents nach 4 Jahren (siehe Tabelle 27). Tendenziell benötigt der Coroflex®Please Stent weniger TLR als der Taxus®Liberté® Stent. Der Taxus®Express® Stent stellt sich in unserem Register mit den häufigsten Ereignissen dar (siehe Tabelle 27). Die PECOPS Studie zeigte eine ähnliche TLR Rate (11,4%) nach 3 Jahren im Vergleich zu unserem Register (12,1%) nach 4 Jahren. Die PECOPS MACE Definition beinhaltet nur den Tod aufgrund einer kardialen Ursache, den Myokardinfarkt und TLR. Dies erklärt eine erhöhte MACE Rate (27,3%) in unserem Register im Vergleich zu der MACE Rate der PECOPS Studie (17,9%) [118].

Der BMS Stent-Pool bestehend aus den Stents Coroflex® und Coroflex®Blue zeigt in unserem Register ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der MACE Raten nach 4 Jahren. Tendenziell mussten Coroflex®Blue Stents häufiger revaskularisiert werden als Coroflex®Stents (20,1% vs. 23,7%) (siehe Tabelle 26). Bocksch et al. zeigten in ihrem „Coroflex Blue Register“, dass der Kobalt Chrom Stent Coroflex®Blue nach 6 Monaten eine TLR Rate von 5,5% aufwies. Die Stents aus Kobalt Chrom Legierungen besitzen im Gegensatz zu den Edelstahlstents dünnere Stentstreben und eine erhöhte Flexibilität, da die Legierung stärker und belastbarer ist als Edelstahl [9]. Studien zeigen, dass Stents mit dünneren Streben ein geringeres Risiko für Restenosen haben [58, 83]. Dies bestätigen die Ergebnisse unseres Registers innerhalb der BMS Gruppe bezogen auf die TLR Rate nicht.

In einer neuen prospektiven randomisierten Studie sollte näher auf einen eventuellen Unterschied innerhalb der DES (Taxus®Liberté®/Express® und Coroflex®Please) bzw. der BMS (Coroflex® und Coroflex®Blue) Gruppe eingegangen werden. Hierfür ist eine ausreichende und gleiche Anzahl der Stents in den einzelnen Gruppen nötig.

5.2.3.2 Endpunkte Major Adverse Cardiac Events, Target Lesion Revascularisation und Target Vessel Revascularisation *in verschiedenen Patienten*

Unser Register zeigt, dass in der Gruppe BMS vs. DES *in verschiedenen Patienten* nur im ersten halben Jahr ein signifikanter Unterschied bezüglich MACE besteht. Nach einem Jahr kommt es zu einer Angleichung der Ergebnisse (siehe Abb. 5,8 und 9). DES scheinen jedoch trotz der Angleichung einen Vorteil gegenüber BMS zu haben, da DES bei schlechteren Eingangsvoraussetzungen in der Anamnese (siehe Tabelle 28) ähnliche Ergebnisse wie BMS erzielen. Des Weiteren war bei Implantation eines DES zuvor schon dreimal häufiger als bei einem BMS an dem Gefäß interveniert worden (siehe Kapitel 4.1.2.2). Folglich handelte es sich um einen großen Teil an Restenosen, welche dann durch DES Implantation wiedereröffnet wurden. Die implantierten DES waren im Gegensatz zu den BMS länger und hatten somit ein erhöhtes Risiko für eine Restenose. Eine Erklärung für ein vermehrtes Auftreten von TLR und TVR (siehe Abb. 8 und 9) bei DES nach einem Jahr könnte mit einem Absetzen des Thrombozytenaggregationshemmers zusammenhängen, dessen Einnahme für 6-12 Monate bei DES Implantationen erfolgte [43].

Nach 4 Jahren zeigte unser Register keine signifikanten Unterschiede zwischen BMS und DES in Bezug auf MACE, TLR und TVR (siehe Tabelle 13). Dies stellt einen Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien dar. Sowohl Studien die SES vs. BMS verglichen, als auch Studien, die PES vs. BMS untersuchten zeigten mehrheitlich signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamt MACE Rate und der TLR Rate [14, 33, 66, 90, 94].

In der SIRIUS Studie wurden SES und BMS in de-novo-Läsionen verglichen. Nach einem Jahr lag die TLR bei den BMS 4-mal so hoch wie bei den DES [54]. Nach 2 Jahren hatten sich diese Werte nur geringfügig verändert [122]. Auch die aktuellen 5 Jahres Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede in der TLR Rate und der MACE Rate [123]. Unser Register zeigt eine MACE Rate von 33,9% der BMS nach 4 Jahren. Diese ist ähnlich der MACE Rate von 33,5% der BMS der SIRIUS Studie. Auch die Ereignisfreiheit bei TLR zeigt in der BMS Gruppe in unserem Register mit 72,2% vergleichbare Werte zu den SIRIUS Ergebnissen mit ca. 75% nach 5 Jahren (siehe Tabelle 29). Unsere DES Patienten wiesen im Vergleich zur SIRIUS Studie höhere MACE und TLR Raten auf. Eine Erklärung hierfür ist, dass in der SIRIUS DES Gruppe weniger Patienten an Diabetes mellitus litten und seltener einen Myokardinfarkt in der Anamnese hatten [54]. Unser Register zeigt auch, dass DES häufiger in den RIVA und in Venengrafts implantiert wurden, als in der Vergleichstudie. Stents in diesen Gefäßen stellen ein erhöhtes Risiko für eine Restenose dar. Bei BMS Patienten waren annähernd gleiche Eingangsvoraussetzungen in der Anamnese vorhanden (siehe Tabelle 28).

In der RAVEL Studie zeigte sich nach 5 Jahren eine signifikant unterschiedliche MACE Rate und TLR Rate mit einem Vorteil der DES in de-novo-Läsionen (siehe Tabelle 29). Die Ereignisfreiheit von TLR nach 5 Jahren betrug 89,7% der DES vs. 74,0% der BMS (siehe Tabelle 29). Die BMS Werte ähnelten auch hier unseren Ergebnissen nach 4 Jahren (ereignisfreie TLR: 72,2% bei BMS). Die Stents waren im Allgemeinen im Gegensatz zu denen unseres Registers vom Durchmesser kleiner und kürzer. Es wurden keine Typ C Läsionen behandelt (in unserem Register 20%) und BMS der RAVEL Studie wurden häufiger in RIVA Stenosen (50%) implantiert. Diabetiker waren seltener als in unserem Register vertreten. [80]. Die Anzahl der Ereignisse der DES ist in unserem Register sowohl im Vergleich zur SIRIUS als auch zur RAVEL Studie erhöht. Im Gegensatz zur SIRIUS und RAVEL Studie war in unserem Register ein großer Anteil ehemaliger Raucher, Patienten mit arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie vertreten (siehe Tabelle 28). Des Weiteren wurden in den beiden Studien nur de-novo-

Läsionen und keine Bifurkationen behandelt. MACE beinhaltete bei beiden Studien kein TVR. Diese Faktoren können als Ursache für die hier beobachtete erhöhte MACE Rate angenommen werden.

Die SCANDSTENT Studie untersuchte komplexe Läsionen (Ostiumnähe, totale Okklusion, Bifurkation). Nach 7 Monaten zeigte sich bereits eine MACE Rate von 29,9% der BMS vs. 4,3% der DES. Auch TLR war in der BMS Gruppe signifikant erhöht (siehe Tabelle 29) [60]. Im Gegensatz zu unserem Register zeigten die BMS MACE Werte der SCANDSTENT Studie schon nach 7 Monaten ein Ergebnis, welches bei uns nach 4 Jahren erreicht war. Die Anzahl an Bifurkationen war in der SCANDSTENT Studie deutlich höher als in unserem Register. Auch die Anzahl aktiver Raucher sowie Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt traten im Vergleich häufiger in der SCANDSTANT Studie auf (siehe Tabelle 28). Die Ereignisfreiheit MACE in unserem Register lag im ersten halben Jahr bei 84,0% der BMS und 92,1% der DES (siehe Tabelle 14). Es zeigt sich sowohl in unserem Register nach 6 Monaten als auch in der SCANDSTENT Studie nach 7 Monaten (70,1% vs. 95,7%) ein signifikanter Vorteil für den DES [60].

Für die Gegenüberstellung von PES vs. BMS, die auch in unserem Register durchgeführt wurde, sind vor allem die TAXUS Studien zum Vergleich heranzuziehen. Silber et al. präsentierten die 5 Jahres Ergebnisse der Taxus II Studie mit einer signifikant verringerten MACE Rate bei den paclitaxelfreisetzenden Taxus[®] Stents (slow-release) in de-novo-Läsionen [104]. Auch TLR musste seltener nach DES Implantation durchgeführt werden (siehe Tabelle 29). Nach einem Jahr zeigte sich eine Ereignisfreiheit von MACE von 89,2% der DES vs. 79,1% der BMS [23] (siehe Tabelle 29). Unser Register zeigt nach einem Jahr eine Ereignisfreiheit MACE von 69,0% sowohl bei BMS als auch bei DES *in verschiedenen Patienten* (siehe Tabelle 14). *In einem Patienten* waren die DES häufiger ereignisfrei als die BMS (siehe Abb. 21). Die TLR Rate der BMS ist mit der unseres Registers (16,4%, siehe Tabelle 13) vergleichbar. In der TAXUS II Studie wurden nur de-novo-Läsionen behandelt. MACE beinhaltete den Tod aufgrund einer kardialen Ursache, einen Myokardinfarkt und TVR. TLR wurde nicht berücksichtigt.

Die TAXUS IV Studie untersuchte nicht komplexe de-novo-Läsionen und präsentierte signifikant unterschiedliche TLR Raten und MACE Raten nach 9 Monaten [112] und nach 3 Jahren [12]. Auch die Ereignisfreiheit TLR nach 3 Jahren zeigte einen Vorteil

für den DES mit 95,0% vs. 85,0% [12]. Die aktuellen Ergebnisse lassen auch nach 5 Jahren eine signifikant unterschiedliche MACE Rate (32,8% BMS vs. 24,0% DES (slow-release)) erkennen [32] (siehe Tabelle 29).

Auch die TAXUS V Studie, die komplexe Läsionen untersuchte, präsentierte eine Überlegenheit des DES gegenüber dem BMS sowohl nach 9 Monaten [111] als auch nach 4 Jahren bezüglich der TLR Rate (siehe Tabelle 29). TAXUS V zeigte mit einer TLR Rate von 16,3% der DES [31], ähnliche Werte zu unserem Ergebnis von TLR der DES nach 4 Jahren (siehe Tabelle 13).

Die TAXUS VI Studie untersuchte lange, komplexe Läsionen und kleine Gefäße. Sie zeigte als einzige der Studien nach 9 Monaten, nach 2 Jahren [27, 45] und nach 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied in der MACE Rate (31,3% DES (moderate-release) vs. 27,8% BMS) und der TVR Rate (Kombination aus TVR und TLR nach der Definition unseres Registers). Einzeln betrachtet zeigten sowohl die TLR Rate (14,6% DES vs. 21,4% BMS) als auch die TVR Rate (10,9% DES vs. 5,1% BMS) signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 29). Die TAXUS VI Studie beinhaltetete genau wie unser Register in der MACE Definition den Tod (allerdings nur kardial bedingt), den Myokardinfarkt sowie TVR und TLR [44, 45]. Nach 5 Jahren zeigt sich bei uns im Vergleich zur TAXUS VI Studie eine höhere MACE Rate bei den BMS aber eine ähnliche MACE Rate und TLR Rate bei den DES (siehe Tabelle 13). Ein vermehrtes Auftreten von TVR bei den DES (12,7% vs. 10,1%) zeigt sich ebenfalls in unserem Register.

Patienten mit Bifurkationsstenosen und Stenosen im Venengraft, sowie Patienten mit akutem Myokardinfarkt vor der PCI wurden sowohl in der TAXUS V als auch in der TAXUS VI Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu unserem Register wurden in den Vergleichstudien jedoch mehr Typ C Läsionen behandelt (siehe Tabelle 28) [31, 32, 45]. Im Gesamtvergleich litten Patienten aller TAXUS Studien seltener an arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus (siehe Tabelle 28).

Tabelle 29: Vergleich der Ergebnisse MACE und TLR mit anderen Studien

	MACE	TLR	Ereignis- freiheit MACE	Ereignis- freiheit TLR
Unser Register (4 Jahre)				
In verschied. Patienten	ns	ns	ns	ns
BMS	33,9%	16,4%	43,2%	72,2%
DES	30,9%	15,6%	48,8%	74,3%
Unser Register (3 Jahre)				
In einem Patient	s	s	(2 Jahre) s	s
BMS	60,7%	43,3%	26,0%	40,0%
DES	35,3%	13,4%	48,0%	75,6%
SIRIUS (5 Jahre)				
BMS	s 33,5%	s 23,0%	s 68%	s 75%
DES	20,3%	8,1%	80%	90%
RAVEL (5 Jahre)				
BMS	s 35,2%	s 24,2%	s 63%	s 74,0%
DES	25,8%	7,5%	75%	89,7%
SCANDSTENT (7 Monate)				
BMS	s 29,3%	s 29,3%	s 70,1%	
DES	4,3%	2,5%	95,7%	-
TAXUS II (5 Jahre)				
	s	s	(1Jahr) s	
BMS	27,6%	16,5%	79,1%	
DES	20,4%	7,5%	89,2%	-
TAXUS IV (5 Jahre)				
	s	(3 Jahre) s		(3 Jahre) s
BMS	32,8%	14,9%		85,0%
DES	24,0%	6,1%	-	95,0%
TAXUS V (4 Jahre)				
BMS		s 22,3%		
DES	-	16,3%	-	-
TAXUS VI (5 Jahre)				
BMS	ns 27,8%	s 21,4%	ns 72,2%	s 78,6%
DES	31,3%	14,6%	68,7%	85,4%

s: signifikanter Unterschied, ns: nicht signifikanter Unterschied

5.2.3.3 Endpunkte Major Adverse Cardiac Events, Target Lesion Revascularisation und Target Vessel Revascularisation *in einem Patienten*

Die Ergebnisse der Fragestellung: DES vs. BMS *in einem Patienten* (siehe Kapitel 4.2) zeigen signifikante Unterschiede nach 3 Jahren zwischen den beiden Stents mit einem Vorteil bei den DES in Bezug auf die MACE Rate, die TLR Rate und die TVR Rate (siehe Abb.21 und 22). Im Vergleich zu anderen Studien zeigen unsere Ergebnisse ein erhöhtes Auftreten von Ereignissen vor allem bei den BMS (siehe Tabelle 29). Wie in 5.2.2 bereits erwähnt hatten Patienten, die nur BMS erhalten haben, die besten Eingangsvoraussetzungen innerhalb unseres Registers. Dies könnte die erhöhte Anzahl an Ereignissen bei den BMS *in einem Patienten* im Gegensatz zu der Anzahl der Ereignisse der BMS *in verschiedenen Patienten* erklären (MACE Raten: 60,7%BMS vs. 33,9% BMS, siehe Tabelle 29).

Im Gegensatz zu dem nicht signifikanten Unterschied beim Vergleich von DES vs. BMS *in verschiedenen Patienten* (siehe Kapitel 4.1), ist der Unterschied *in einem Patienten* statistisch signifikant. Eine Erklärung hierfür bietet die Tatsache, dass Patienten der hier untersuchten Gruppe die gleichen Eingangsvoraussetzungen bezüglich der Anamnese haben, da jeder Patient sowohl DES als auch BMS implantiert bekommen hat. Da die Stents häufig in der gleichen Sitzung implantiert wurden, kann eine unterschiedliche Technik des Behandlers ausgeschlossen werden. Unterschiede vor der PCI sind nur in den kardiovaskulären Parametern (Lokalisation, Stentlänge, Stentdurchmesser, Läsionstyp etc.) zu finden. Des Weiteren gab es ähnliche prozentuale Anteile an der Anzahl der DES und der BMS in der Patientengruppe (siehe Abb.16).

„Hybrid“ perkutane Koronarintervention

Nur wenige Studien oder Register beschäftigen sich mit der Frage der „hybrid PCI“. Diese beinhaltet das gleichzeitige Stenten von BMS und DES in derselben Sitzung bei *einem Patienten*. DES sollen hierbei vermehrt in high risk und BMS in low risk Läsionen implantiert werden [8, 20, 78]. Mirabella et al. zeigten in einem retrospektiven Register an de-novo-Läsionen eine signifikant verringerte Rate an Restenosen und Late Lumen Loss bei DES. Unser patientenbezogenes MACE Ergebnis nach 3 Jahren war mit 65,5% doppelt so hoch wie das von Mirabella et al. mit 31,1% nach 2 Jahren. Demzufolge ist auch die Ereignisfreiheit MACE nach 2 Jahren viel geringer bei Mirabella et al. als in unserem Register. Zu erklären ist diese Differenz durch die unterschiedliche Definition der MACE. Mirabella et al. integrierten in MACE nur den Tod aufgrund eines kardiologischen Ereignisses und ließen TVR, welches einen großen Einfluss auf die MACE Rate hat und ACVB OP außen vor. Die TLR Rate, die sowohl BMS als auch DES betraf ist mit 14,6% ähnlich zu unserem Wert (10,4%, siehe Kapitel 4.2.3.1). Auch die Tatsache, dass der Hauptanteil der TLR Rate durch die BMS Restenosen verursacht wurde, deckt sich mit unserem Ergebnis. Ein Vergleich der Eingangsbedingungen zeigt, dass in unserem Register die Häufigkeit von Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie sowie einem Zustand nach ACVB Operation höher ist und mehr Bifurkationen gestentet wurden. Bei Mirabella et al. wurde eine größere Anzahl an Typ C Läsionen behandelt [78] (siehe Tabelle 28).

Zusammenfassend zeigte sich in den Studien SIRIUS, RAVEL, TAXUS II und TAXUS IV eine ähnliche Anzahl der BMS Ereignisse und eine verminderte Anzahl an

Ereignissen in der DES Gruppe im Vergleich zu den Ergebnissen unseres Registers. Die TAXUS V und die TAXUS VI Studie, die komplexere Läsionen untersuchten, präsentierten annähernd gleiche Ereignisraten bezüglich MACE und TLR bei DES im Vergleich zu unserem Register.

Unser Register zeigte bei der Implantation der Stents *in verschiedene Patienten* nicht signifikant unterschiedlich Ergebnisse. Bei Implantation der Stents *in einem Patienten* gibt es, wie in der Literatur beschrieben signifikante Unterschiede. Da die Patienten in diesem Register im Gegensatz zu Patienten anderer Studien eine bedeutend schlechtere Allgemeinanamnese und Eingangsvoraussetzungen vor der PCI aufwiesen, lässt sich erklären, warum die Ergebnisse des Follow-ups insgesamt höhere Ereignisraten besaßen als in anderen Studien. Die MACE Rate und die Ereignisfreiheit MACE werden hauptsächlich von der Anzahl an nötigen TLR und TVR geprägt. Teilweise war in den Vergleichsstudien nur eine dieser Revaskularisierungsmaßnahmen in der MACE Definition integriert.

Weitere Untersuchungen sollten bezüglich der Implantation unterschiedlicher Stents *in einem Patienten* durchgeführt werden. Bei einer Beachtung ähnlicher kardiologischer Eingangsvoraussetzungen (Lokalisation, Stentlänge, Stentdurchmesser, Läsionstyp etc.) und der Implantation beider Stents in einer Sitzung können Bias ausgeschlossen werden. Dies ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Stentarten.

5.2.3.4 Endpunkte Myokardinfarkt, Bypassoperation und Tod

Die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und ACVB Operation waren in Vergleichsstudien genau wie bei den hier vorgestellten Ergebnissen nicht signifikant unterschiedlich [14, 33, 80, 90, 94, 123].

Innerhalb des Ereignisses Myokardinfarkt unterschieden viele Studien Q-wave MI und Non-Q-wave MI. Unser Register unterschied im Endpunkt Myokardinfarkt den STEMI und den NSTEMI. Auffallend bei unseren Ergebnissen war die gehäufte Anzahl an NSTEMI bei DES Patienten (siehe Tabelle 13). Im Gegensatz zu unserem Register zeigte die SCANDSTENT Studie eine vermehrte Anzahl an NSTEMI bei BMS Patienten nach 7 Monaten (0,6% vs. 1,9% BMS) [60]. Die Literatur zeigt sowohl Tendenzen mit einem verminderten [32, 60, 104, 123] als auch mit einem vermehrten [31, 44, 80, 94] Auftreten von Myokardinfarkten bei DES im Gegensatz zu BMS. Die Unterschiede sind nicht signifikant (siehe Tabelle 30). *In einem Patienten* zeigte sich in

unserem Register nach 3 Jahren mit 13,6% eine vergleichsweise hohe Rate an Myokardinfarkten (siehe Abb. 17).

In unserem Register stellte die ACVB Operationen ein alleiniges Ereignis dar. Andere Studien dokumentierten ACVB Operationen als Untergruppe der Ereignisse TLR oder TVR [12, 80, 123]. Insgesamt waren ACVB Operationen in der Literatur weniger dokumentiert. Die Mehrzahl der Studien zeigte eine verringerte Anzahl an ACVB Operationen in der DES Gruppe [44, 104, 112, 123]. Dies entspricht unseren Ergebnissen. In der RAVEL Studie [80] zeigten sich mehr ACVB Operationen in der DES Gruppe (siehe Tabelle 30). *In einem Patienten* lagen die ACVB Operationen bei 5,6% (siehe Abb. 17).

Bezüglich der Sterblichkeit zeigte sich in der Literatur kein einheitliches Bild. Unser Register zeigt im Vergleich zu anderen Studien mit 2,7% eine sehr niedrige Todesrate bei den DES Patienten. Besonders in den Studien, die SES mit BMS verglichen (RAVEL und SIRIUS) trat das Ereignis Tod häufiger bei DES auf, als in unserem Register (siehe Tabelle 30). Unser Register integrierte alle Todesursachen. Die TAXUS Studien im Vergleich dokumentierten nur den Tod aufgrund einer kardiologischen Ursache (siehe Tabelle 30). Diese Tatsache macht einen Vergleich zwischen den Studien nur bedingt möglich.

Die Kaplan Meier Kurven zeigen bei DES in unserem Register in Bezug auf Tod, ACVB Operation und STEMI eine kontinuierlich erhöhte Ereignisfreiheit, die jedoch nicht signifikant unterschiedlich war. Sowohl *in einem Patienten* als auch *in verschiedenen Patienten* lagen die Werte über 80% (siehe Tabelle 14 und 22). Dies deckt sich mit anderen Studien [80, 123] (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Vergleich der Ergebnisse Tod, MI und ACVB mit anderen Studien

		Tod	MI	ACVB	Ereignis- freiheit Tod	Ereignis- freiheit MI	Ereignis- freiheit ACVB
Unser Register (4 Jahre)							
In verschied. Patienten							
	BMS	6,6%	6,6%	6,6%	83,7%	Siehe	83,0%
	DES	2,7%	6,6%	2,7%	94,0%	Tab.14	93,3%
Unser Register (3 Jahre)							
In einem Patient							
		5,6%	13,6%	5,6%	79,4%	88,1% ^S 77,1% ^N	94,2%
SIRIUS (5 Jahre)							
	BMS	8,4%	6,5%	TLR 3,4%	Kombination :Tod + MI		
	DES	8,4%	6,3%	2,3%	86,0%		-
RAVEL (5 Jahre)							
	BMS	7,1%	6,9%	TLR 1,8%	Kombination: Tod + MI		
	DES	12,1%	8,9%	3,6%	90%		-
SCANDSTENT (7 Monate)							
	BMS	0,6%	3,1%				
	DES	0,6%	1,2%	-	-	-	-
TAXUS II (5 Jahre)							
	BMS	^c 1,5%	7,1%	6,0%			
	DES	2,4%	4,7%	6,2%	-	-	-
TAXUS IV (3 Jahre)							
	BMS	^c 2,5%	6,7%	TLR+TVR 10,7%			
	DES	2,5%	5,9%	3,7%	-	-	-
TAXUS V (4 Jahre)							
	BMS	^c 6,0%	5,4%				
	DES	6,9%	8,4%	-	-	-	-
TAXUS VI (5 Jahre)							
	BMS	^c 3,2%	8,2%				
	DES	2,8%	11,2%	-	-	-	-

S: STEMI, N: NSTEMI, c: Kardiologisch bedingter Tod, TLR: ACVB OP aufgrund einer TLR, TVR: ACVB OP aufgrund einer TVR

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, ebenso wie die Vergleichstudien, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ereignisse Tod, ACVB Operation und Myokardinfarkt.

5.2.3.5 Patienten mit mehreren Stents (nur Drug-Eluting Stents oder nur Bare-Metal Stents)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Patienten (siehe Kapitel 4.1.3.3), die mehrere Stents erhalten haben, wurden bezüglich der Ereignisfreiheit von ACVB und Tod bereits in Kapitel 5.2.3.4 diskutiert.

Die stentbezogenen MACE, TLR und TVR Raten zeigten nach einem Jahr eine Zunahme der Ereignisrate bei den DES. Diese Ergebnisse sind unter Vorbehalt zu

beurteilen, da es sich um eine sehr geringe Anzahl an DES ($n = 53$) und eine sehr hohe Anzahl an BMS ($n = 721$) handelt. Des Weiteren hatten gerade Patienten, die mehrere DES erhielten schlechtere Eingangsvoraussetzungen, als Patienten, die mehrere BMS erhalten haben.

Die TAXUS V Studie und die TAXUS VI Studie zeigten signifikant unterschiedliche TLR Raten bei multipler Stentbehandlung [31, 44, 111]. In diesen Studien wurden mehrer Stents in einer Läsion betrachtet. Unsere Ergebnisse berücksichtigten nur die Tatsache, dass ein Patient mehrere Stents erhalten hat. Diese mussten nicht zwingend in der gleichen Läsion platziert sein.

Eine neue Studie ist nötig um gezielt Patienten mit multipler Stentbehandlung näher zu betrachten.

5.2.3.6 Diabetiker

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Restenose nach Koronarintervention. Patienten mit Diabetes mellitus weisen häufig kleinere Gefäßdurchmesser und längere Stenosen auf als Patienten ohne Diabetes mellitus. Veränderungen von Gefäßeigenschaften und dem Hormonspiegel führen nach einer Gefäßverletzung zu einer beschleunigten Proliferation glatter Muskelzellen und damit zu einer vermehrten Neointimahyperplasie. Die Gerinnungskaskade wird durch eine diabetische Stoffwechsellage vermehrt aktiviert, sodass eine verstärkte Tendenz zu thrombotischen Verschlüssen aufgrund einer erhöhten Thrombozytenaggregation und -adhäsivität besteht [1, 66, 125]. DES sollen vor allem der gesteigerten Neointimahyperplasie entgegenwirken.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse unseres Registers zeigen eine verminderte TLR Rate in der DES Gruppe im Gegensatz zur BMS Gruppe. Bei Patienten, die sowohl DES als auch BMS erhalten haben ist dieser Unterschied signifikant (49,4% vs. 8,5%, siehe Kapitel 4.2.3.3). Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, die sich ausschließlich mit Diabetikern auseinandergesetzt haben [18, 88]. Beim Vergleich der Stents *in verschiedenen Patienten* zeigte sich kein signifikanter Unterschied der TLR Rate (19,4% vs. 14,3%, siehe Kapitel 4.1.3.4). Eine Erklärung hierfür bietet die Tatsache, dass 4-mal mehr BMS als DES Patienten gewertet wurden, sodass die Patientengruppen unterschiedlich groß waren und die Anzahl der zu vergleichenden DES Patienten insgesamt gering war. Ein statistisch signifikantes Ergebnis ist somit schwerer zu erzielen (siehe 5.1.1). Eine Tendenz zum Vorteil des DES ist sichtbar. Die

5 Jahres Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der TAXUS VI Studie zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der TLR Rate (27,5% BMS vs. 16,0% DES) [44]. Die Subgruppenanalyse der SIRIUS Studie bezüglich der Diabetes Patienten zeigte im Vergleich zu unserem Register signifikant unterschiedliche Ergebnisse mit derselben Tendenz nach 4 Jahren (13% SES vs. 31,8% BMS, $p < 0,001$) [123].

Die TAXUS IV Studie verglich den Taxus[®]Express[®] Stent mit einem BMS. Auch hier zeigte sich nach einem Jahr eine signifikant unterschiedliche TLR Rate sowohl allgemein (7,4% DES vs. 20,9% BMS) als auch speziell auf IDDM (insulinabhängiger Diabetes mellitus) Patienten bezogen (6,2% DES vs. 19,4% BMS) [51]. Kirtane et al. präsentierten in einer Metaanalyse der TAXUS Studien ebenfalls eine Reduktion der TLR in der DES Gruppe nach 4 Jahren (11,9% vs. 19,5%, $p < 0,0001$). Die Kaplan Meier Kurve zeigte eine Ereignisfreiheit von 92% vs. 79% nach einem Jahr [64]. Die SCORPIUS Studie, die ausschließlich Diabetes Patienten untersuchte, lässt in der Kaplan Meier Kurve nach 6 Monaten eine Überlegenheit in der Ereignisfreiheit des DES gegenüber dem BMS (91% BMS vs. 98% DES) erkennen. Nach DES Implantation fielen in der SCORPIUS Studie sowohl die MACE Rate als auch die Target Lesion Revascularisation (TLR) Rate und In Segment Late Lumen Loss nach einem Jahr signifikant geringer aus, als nach BMS Implantationen [4]. Unsere Ergebnisse zeigen eine Ereignisfreiheit von 85,8% BMS vs. 97,5% DES im Vergleich bei *verschiedenen Patienten* bzw. 67,8% BMS vs. 98,2% DES beim Vergleich *in einem Patienten*.

Auch die Behandlung des Diabetes hat einen Einfluss auf die TLR Rate in unserem Register. Bei der Implantation von DES und BMS *in einem Patienten* ließ die Untergruppe der Patienten, die mit Insulin behandelt werden, einem Vorteil für den DES erkennen. Zu diesem Schluss kamen auch Kirtane et al. und die DIABETES Studie, die IDDM und NIDDM (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus) bezüglich der TLR Rate verglichen [64, 88].

Im Vergleich Sirolimus-Eluting Stent (SES) vs. Paclitaxel-Eluting Stent (PES) bei Diabetikern (DES-DIABETES) schnitt der SES nach zwei Jahren bezüglich MACE und TLR signifikant besser ab. Das Auftreten der Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose unterschied sich jedoch nicht signifikant [72]. Die ISAR DIABETES und die DiabeDES Studie zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich TLR (prozentual jedoch bei PES vermehrt). In Stent- bzw. In Segment Late Lumen Loss waren jedoch signifikant höher in der PES Gruppe [29, 75].

5.2.3.7 Läsionsbezogene Auswertung von Gefäßtyp, Läsionstyp und Bifurkationen

Gefäßbezogene Target Lesion Revascularisation

Unsere Untersuchungen zeigen, dass DES in dem RIVA bezüglich der TLR Rate einen signifikanten Vorteil gegenüber BMS besitzen (siehe Abb. 25). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Subgruppenanalyse der SCANDSTENT Studie [60]. Die TLR Raten bezogen auf den RCX, die RCA und den Venengraft zeigen innerhalb unseres Registers keinen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 25).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in den RIVA im Gegensatz zu den anderen Gefäßen (RCX, RCA, Venengraft) anzahlmäßig mehr DES als BMS implantiert wurden (siehe Tabelle 10 und 19). Bezüglich der Lokalisation waren die Stents gleichmäßig auf proximale, mediale und distale Läsionen verteilt (siehe Tabelle 10 und 19).

Die Überlebensfunktion der implantierten Stents (ungeachtet ob BMS oder DES) zeigt nach zwei Jahren, dass Stents in dem RIVA, dem RCX und der RCA ähnlich häufig revaskularisiert werden mussten. Im Gegensatz dazu stand eine erhöhte Revaskularisierungsrate bei Venengrafts und in „anderen Gefäßen“ (siehe Tabelle 25). Zu den anderen Gefäßen zählen Seitenäste der großen Koronararterien. Diese Gefäße haben einen kleineren Durchmesser und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Restenose [77, 90]. Auch Venengrafts stellen ein besonderes Risiko für Restenosen und eine Off Label Indikation für DES dar [103].

Bifurkationsbezogene Target Lesion Revascularisation

Die Mehrzahl der Studien untersuchte die Fragestellung, ob nur das Hauptgefäß oder auch das Seitengefäß routinemäßig gestentet werden soll. Ein übereinstimmender Trend zeigte, dass das routinemäßige Stenten des Seitengefäßes keine Vorteile bietet [22, 24, 36, 84, 109]. In den Studien wurden für die Untersuchungen entweder BMS oder DES verwendet. Folglich gibt es wenige Studien, die BMS vs. DES in Bifurkationen vergleichen. Die Ergebnisse unseres Registers zeigen nach 4 Jahren eine verminderte TLR Rate in der DES Gruppe im Gegensatz zur BMS Gruppe bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (17,9% DES vs. 24,3% BMS, $p = 0,17$) (siehe Abb. 24). Prozentual gleiche Häufigkeiten einer erneuten Revaskularisierung präsentierten Ferenc et al. in ihrem Register. Allerdings zeigten sie

einen signifikanten Vorteil bei den DES bezüglich der TLR Rate im Vergleich zu BMS. Nach 3 Jahren mussten 24,3% der BMS, 15,6% der SES und 17,3% der PES wiedereröffnet werden. Der Unterschied zwischen PES und SES war im Gegensatz zum Unterschied zwischen DES und BMS nicht signifikant [37]. Auch Colombo et al. untersuchten DES und BMS im Langzeitverlauf bei Bifurkationsstenosen. Ihre Ergebnisse zeigten nach 2 Jahren eine TLR Rate von 11,3% bei den DES vs. 26,5% bei den BMS ($p = 0,0042$) [21]. Die SCANDSTENT Studie zeigte in einer Subgruppenanalyse ebenfalls die Überlegenheit der DES in Bifurkationsstenosen nach 7 Monaten [60].

Läsionstypbezogene Target Lesion Revascularisation

Die Läsionstypbezogene TLR Rate unterschied sich bei Stents in B2 Läsionen mit einem Vorteil beim DES signifikant. Bezüglich C Läsionen zeigt unser Register einen Vorteil für den DES, der jedoch nicht signifikant ist (siehe Kapitel 4.3). Ähnliche Ergebnisse zeigten Mirabella et al. in einem retrospektiven Register an de-novo-Läsionen [78]. Hier schnitt der BMS bezüglich der TLR Rate in B2 und C Läsionen schlechter ab als der DES. Bei Mirabella et al. wurden im Gegensatz zu unserem Register B2 und C Läsionen zusammengefasst betrachtet. In Typ A und B1 Läsionen zeigte sich sowohl in unserem Register (siehe Abb. 24) als auch bei Mirabella et al. kein signifikanter Unterschied. DES wurden ähnlich wie in unserem Register vermehrt in den RIVA und BMS häufiger in die RCA gesetzt. Bei Mirabella et al. wurden DES öfter in Typ C Läsionen implantiert (siehe Tabelle 28). Die Zahl der Publikationen, die das Thema „Zusammenhang Läsionstyp und TLR Rate“ behandeln ist gering.

Unabhängig von dem Stenttyp zeigt die Kaplan Meier Kurve (siehe Abb. 26), dass der Läsionstyp einen enormen Einfluss auf den 3 Jahres Verlauf hat. Komplexe Läsion haben eine höhere Wahrscheinlichkeit ein TLR zu benötigen. Stents in Typ C Läsionen haben nach 3 Jahren mit 58,1% die geringste Ereignisfreiheit von TLR. Typ A und B1 Läsionen zeigen im Vergleich eine größere Ereignisfreiheit (Typ A 82,9%, Typ B 76,0%).

5.3 Limitationen des Registers

Die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist durch die relativ geringe Patientenzahl besonders in der DES Gruppe begrenzt. Des Weiteren fällt der Anteil an angiographischer Kontrolluntersuchungen der Patienten mit 70% vergleichsweise

gering aus. Die Studie ist retrospektiv und somit nicht randomisiert. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Stents Coroflex[®]Please, Taxus[®]Express[®] und Taxus[®]Liberté[®] sowie Coroflex[®] und Coroflex[®] Blue nicht wesentlich in ihrer Wirkung unterscheiden. Unterschiede in Basiskriterien, die nicht aufgenommen wurden, könnten als Bias verblieben sein. Unsere Ergebnisse dienen der Hypothesengenerierung und können Grundlage für eine prospektive, randomisierte Studie sein.

6 Zusammenfassung

In randomisierten Studien zeigt sich ein Vorteil der DES gegenüber BMS hinsichtlich des Risikos einer Restenose. Diese Studien berücksichtigen meist nur spezielle Patientengruppen über einen kurzen Zeitraum. Die Auswertung dieses Registers soll einen Gesamtüberblick im Langzeitverlauf bei KHK-Patienten geben, ohne bestimmte Patientengruppen auszuschließen. Des Weiteren sollen sowohl BMS als auch DES Implantationen *in einem Patienten* verglichen werden, da hier die Eingangsvoraussetzungen in Bezug auf die Anamnese identisch sind. Im Speziellen soll TLR (target lesion revascularisation) in Hinblick auf die Zielläsion genauer betrachtet werden.

Das Marburger Stent Register beinhaltet Daten zu 869 Patienten, die insgesamt 1691 Stents im Zeitraum vom 1.1.2004 bis zum 31.12.2006 erhalten haben. Berücksichtigt wurden die BMS Stents: Coroflex[®], Coroflex[®]Blue und die DES Stents: Coroflex[®]Please, Taxus[®]Liberté[®] und Taxus[®]Express[®]. Die Unterteilung der Patienten erfolgte in drei Gruppen: 1. Patienten, die nur BMS erhalten haben, 2. Patienten, die nur DES erhalten haben und 3. Patienten, die sowohl DES als auch BMS erhalten haben. Eine Subgruppenanalyse von Diabetikern wurde ebenfalls durchgeführt. Endziel der Studie war das Auftreten von MACE (Tod, ACVB-OP, Myokardinfarkt, TVR, TLR) nach 48 Monaten und die Überlebenszeitanalyse mit Hilfe der Kaplan Meier Methode.

Die Ergebnisse DES vs. BMS *in verschiedenen Patienten* zeigten in der Anamnese signifikante Unterschiede. DES Patienten wiesen in der Allgemeinanamnese mehr Risikofaktoren auf. Nach 4 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen (DES oder BMS) in Hinblick auf die MACE Rate. Auch die Ereignisfreiheit nach 4 Jahren war bezüglich TLR und TVR nicht signifikant unterschiedlich. Die Ereignisfreiheit von Myokardinfarkt, ACVB Operation und Tod waren ähnlich in beiden Patientengruppen und lagen bei über 80%.

Die Ergebnisse DES vs. BMS *in einem Patienten* zeigten nach 3 Jahren signifikante Unterschiede mit einem Vorteil bei den DES in Bezug auf die TLR Rate und die TVR Rate. Die Überlebenszeitanalyse zeigte nach 24 Monaten eine patientenbezogene Ereignisfreiheit von MACE mit 23,7%. Die Ereignisfreiheiten von Myokardinfarkt, ACVB Operation und Tod lagen bei über 88%.

DES zeigten eine verminderte TLR Rate im Gegensatz zu BMS bei Diabetikern.

Die läsionsbezogene Auswertung ergab eine vermehrte TLR Rate der BMS in Bifurkationsstenosen, in B2 und C Läsionen sowie im RIVA. Ungeachtet der Stentart zeigte sich eine ähnliche Ereignisfreiheit nach 2 Jahren im RIVA, dem RCX und der RCA und eine erhöhte Anzahl an Ereignissen im Venengraft und in kleineren Gefäßen. In Typ C Läsionen war die Ereignisfreiheit nach 3 Jahren im Gegensatz zu A, B1 und B2 Läsionen am niedrigsten.

Das Marburger Stent Register zeigt im Gegensatz zu randomisierten Studien eine erhöhte MACE und TLR Rate. Dies ist auf schlechtere Eingangsvoraussetzungen in der Anamnese und den kardiovaskulären Parametern zurückzuführen. Des Weiteren muss beachtet werden, dass in unserer MACE Definition mehr Ereignisarten einbezogen sind, als in den Vergleichstudien. Eine Nichtintegration von Revaskularisierungsmaßnahmen (TLR oder TVR) in die MACE Definition führt zu einer stark verringerten MACE Rate. Bei der Implantation von BMS und DES *in einem Patienten* gab es, wie in der Literatur beschrieben, signifikante Unterschiede zu Gunsten des DES. Im Gegensatz dazu zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Implantation der Stents *in verschiedenen Patienten*. Im Vergleich zu den Ergebnissen unseres Registers zeigte sich in den randomisierten Studien SIRIUS, RAVEL, TAXUS II und TAXUS IV eine ähnliche Anzahl an Ereignissen in der BMS Gruppe und eine verminderte Anzahl an Ereignissen in der DES Gruppe. Die TAXUS V und die TAXUS VI Studien, die komplexere Läsionen untersuchten, präsentierten annähernd gleiche Ereignisraten bezüglich MACE und TLR bei den DES. Unsere Ergebnisse zeigten, wie in der aktuellen Literatur beschrieben, bezüglich der Ereignisse Tod, ACVB Operation und Myokardinfarkt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen DES und BMS.

Bei Diabetikern sowie in Bifurkationen und in Typ B2 und C Läsionen zeigen DES einen Vorteil gegenüber BMS bezüglich einer erneuten TLR nach Stentimplantation.

In einer neuen prospektiven randomisierten Studie sollte näher auf einen eventuellen Unterschied innerhalb der DES (Taxus[®]Liberté[®]/Express[®] und Coroflex[®]Please) bzw. der BMS (Coroflex[®] und Coroflex[®]Blue) Gruppe eingegangen werden. Hierfür ist eine ausreichende und gleiche Anzahl der Stents in den einzelnen Gruppen nötig.

7 Literaturverzeichnis

1. Ardonson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ: Potential Mechanisms Promoting Restenosis in Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:528-535
2. Argulian E, Patel AD, Abramson JL, Kulkarni A, Champney K, Palmer S, Weintraub W, Wenger NK, Vaccarino V: Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006;98:48–53
3. Baulig C, Al-Nawas B, Krummenauer F: p-Werte – statistische Signifikanz ist keine klinische Relevanz! *Z Zahnärztl Impl* 2008;24:126-128
4. Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, Klues H, Hofmann S, Völker W, Pfannebecker T, Stoll HP, Nickenig G: One-Year Results of the SCORPIUS Study. A German Multicenter Investigation on the Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1627–1634
5. B Braun 2010: <http://www.bbraun.de>
6. Bender R, Lange S: Was ist der p-Wert? - Artikel Nr. 7 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch med Wochenschr* 2007;132:e15-e16
7. Bender R, Lange S, Ziegler A: Multiples Testen - Artikel Nr. 12 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch med Wochenschr* 2007; 132:e26-e29
8. Bertrand OF, Faurie B, Larose E, Nguyen CM, Gleeton O, Déry JP, Noël B, Proulx G, Roy L, Costerousse O, Larochellière R de, Rodés-Cabau J: Clinical outcomes after multilesion percutaneous coronary intervention: Comparison between exclusive and selective use of drug-eluting stents. *J Invasive Cardiol* 2008;20:99–104
9. Bocksch W, Pomar F, Dziarmaga M, Tresukosol D, Ismail O, Janek B, Carlsson J, Simon JP: Clinical Safety and Efficacy of a Novel Thin-Strut Cobalt–Chromium Coronary Stent System: Results of the real world coroflex blue registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:78–85
10. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ, Zahn R: Perkutane Koronarinterventionen (PCI): Leitlinie. *Clin Res Cardiol* 2008;97:513–547

11. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, Stables RH: Randomized, Controlled Trial of Coronary Artery Bypass Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. Six-Year From the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008;118:381-388
12. Boston Scientific 2010: <http://www.bostonscientific.com>
13. Brilakis ES, Lichtenwalter C, Lemos JA de, Roesle M, Obel O, Haagen D, Saeed B, Gadiparthi C, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, Karyofillis P, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S: Randomized Controlled Trial of a Paclitaxel-Eluting Stent Versus a Similar Bare-Metal Stent in Saphenous Vein Graft Lesions. The SOS (Stenting Of Saphenous Vein Grafts) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:919–928
14. Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ, Nikolsky E, Aoki J, Moses JW, Schofer J, Morice MC, Schampaert E, Kirtane AJ, Popma JJ, Parise H, Fahy M, Mehran R: 5-Year Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Insights From a Patient-Level Pooled Analysis of 4 Randomized Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents With Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:894–902
15. Carlsson J, James SK, Lindbäck J, Scherstén F, Nilsson T, Stenestrand U, Lagerqvist B: Outcome of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stenting Used According to On- and Off-Label Criteria. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1389–1398
16. Carrozza JP, Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD: Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:328-337
17. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB: Incidence of Coronary Heart Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-2838
18. Chan C, Zambahari R, Kaul U, Lau CP, Whitworth H, Cohen S, Buchbinder M: A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Versus Bare Metal Stents in the Treatment of Diabetic Patients with Native Coronary Artery Lesions: The DECODE Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:591–600

19. Chechi T, Vittori G, Zoccai GGLB, Vecchio S, Falchetti E, Spaziani G, Baldereschi G, Giglioli C, Valente S, Margheri M: Single-Center Randomized Evaluation of Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Acute Myocardial Infarction (SELECTION). *J Interven Cardiol* 2007;20:282–291
20. Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK, Cheneau E, Torguson R, Pakala R, Pinnow EE, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Lindsay J, Waksman R: Selective Versus Exclusive Use of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Multivessel Coronary Artery Disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:473–477
21. Colombo F, Biondi-Zoccai G, Infantino V, Omedé P, Moretti C, Sciuto F, Siliquini R, Chiadò S, Trevi GP, Sheiban A: A long-term comparison of drug-eluting versus bare metal stents for the percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions. *Acta Cardiol* 2009;64:583-588
22. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, Sheiban I, Paloscia L, Grube E, Schofer J, Bolognese L, Orlandi M, Niccoli G, Latib A, Airolidi F: Randomized Study of the Crush Technique Versus Provisional Side-Branch Stenting in True Coronary Bifurcations. The CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009;119:71-78
23. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME: Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Artery Lesions (TAXUS II). *Circulation* 2003;108:788-794
24. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B; Mario C di, Leon MB: Randomized Study to Evaluate Sirolimus-Eluting Stents Implanted at Coronary Bifurcation Lesions. *Circulation* 2004;109:1244-1249
25. Cournand AF, Riley RL, Breed ES, Baldwin EF, Richards DW: Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest* 1945;24:106-116

26. Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, Granillo GR, Hueb WA, Lemos PA, Serruys PW: Long-Term Safety and Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention With Stenting and Coronary Artery Bypass Surgery for Multivessel Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis With 5-Year Patient-Level Data From the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS Trials. *Circulation* 2008;118:1146-1154
27. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Koglin J, Russell ME: Clinical Efficacy of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents in the Treatment of Complex, Long Coronary Artery Lesions From a Multicenter, Randomized Trial Support for the Use of Drug-Eluting Stents in Contemporary Clinical Practice (TAXUS VI). *Circulation* 2005;112:3306-3313
28. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris 1998
29. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, Beckerath N von, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schömig A: Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-670
30. Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. *Circulation* 1964;30:654-670
31. Ellis SG, Cannon LA, Mann T, Cambier PA, O'Shaughnessy CD, Maio S de, Hall P, Powers ER, Uchida T, Dawkins KD, Baim DS, Stone GW: TCT-365: Final five-year outcomes from the TAXUS V de novo trial: Long-term safety and effectiveness of the paclitaxel-eluting TAXUS stent in complex lesions. *Am J Cardiol* 2009;104(suppl):135D
32. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann T, Turco M, Caputo R, Bergin PJ, Bowman TS, Baim DS: Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *J Am Coll Cardiol Interv* 2009;2:1248-1259
33. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, Constantini CR, Guermontprez JL, Eltchaninoff H, Blanchard D, Bartorelli

- A, Laarman GJ, Perin MA, Sousa EJ, Schuler G, Molnar F, Guagliumi G, Colombo A, Hayashi EB, Wülfert E: Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents. Three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005;111:1040–1044
34. Favaloro RG: Landmarks in the Development of Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 1998;98:466-478
35. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Fergusson DJ, Lozada JS: Double Internal Mammary Artery-Myocardial Implantation. Clinical Evaluation of Results in 150 Patients. *Circulation* 1968;37:549-555
36. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Kuebler P, Büttner HJ, Neumann FJ: Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 2008;29:2859–2867
37. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Zhao M, Buettner HJ, Neumann FJ: Long-term outcome of percutaneous catheter intervention for de novo coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents or bare-metal stents. *Am Heart J* 2010;159:454-461
38. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shanknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldber S: A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994;8:496-501
39. Forssmann W: Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin.Wschr* 1929a;8:2085-2087
40. Forssmann W: Nachtrag zur Arbeit. *Klin.Wschr* 1929b;8:2087
41. Galloe AM, Thuesen L, Kelbæk H, Thayssen P, Rasmussen K, Hansen PR, Bligaard, Kari Saunamaki K, Junker A, Aarøe J, Abildgaard U, Ravkilde J, Engstrøm T, Jensen JS, Andersen HR, Botker HE, Galatius S, Kristensen SD, Madsen JK, Krusell LR, Abildstrom SZ, Stephansen GB, Lassen JF: Comparison of Paclitaxel- and Sirolimus-Eluting Stents in Everyday Clinical Practice. The SORT OUT II Randomized Trial. *JAMA*. 2008;299:409-416

42. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoît A, Seydoux C: A Prospective Randomized Comparison Between Paclitaxel and Sirolimus Stents in the Real World of Interventional Cardiology. The TAXi Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:308–311
43. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O’Gara P, Whitlow P: Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapie in Patients with Coronary artery Stents. *Circulation* 2007;115:813-818
44. Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Joshi A, Mascioli S: TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2009;4:572-577
45. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Buellesfeld L, Koglin J, Russell ME: TAXUS VI 2-year : randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J* 2007;28, 2578–2582
46. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME: TAXUS I. Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. *Circulation* 2003;107:38-42
47. Grüntzig A: Perkutane Dilatation von Coronarstenosen – Beschreibung eines neuen Kathetersystems. *Klin.Wschr* 1976;54:543-545
48. Grüntzig A: Transluminal dilatation of coronary - artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263. Letters.
49. Hamm CW, Cremers B, Moellmann H, Möbius-Winkler S, Zeymer U, Vrolix M, Schneider S, Dietz U, Böhm M, Scheller B: Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with the Cloroflex Blue stent vs. the sirolimus coated Cypher stent in the treatment of advanced coronary artery disease. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2009; November 14, 2009; Orlando, FL.

50. Hellige G, Windecker S: Head-to-Head and Extrapolated Comparisons of Different Drug-Eluting Stents. Differences in Late Loss, Restenosis, and Clinical Outcomes. *J Interv Cardiol* 2009;22:S48–S63
51. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW: Outcomes With the Polymer-Based Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent in Patients With Diabetes Mellitus. The TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1172–1179
52. Herold und Mitarbeiter 2009: Innere Medizin
53. Herzum M., Schaefer J.R., Simon B.C., Menz V, Noll B., Maisch B. Restenosis after percutaneous coronary interventions and infection. *Herz* 2000;25:91-94
54. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, Snead D, Kuntz RE: Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial. A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis. *Circulation* 2004;109:634-640
55. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LAC, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JAF: Five-Year of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 2007;115:1082-1089
56. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R: Pathology of drug-eluting stents in humans, delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202
57. Kastrati A, Mehilli J, Beckerath N von, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schömig A: Sirolimus-Eluting Stent or Paclitaxel-Eluting Stent vs. Balloon Angioplasty for Prevention of Recurrences in Patients With Coronary In-Stent Restenosis. A Randomized Controlled Trial (ISAR-DESIRE). *JAMA*. 2005;293:165-171
58. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A: Intracoronary Stenting and Angiographic Results. Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 2001;103:2816-2821

59. Kastrati A, Schömig A, Elezi A, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ: Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428–1436
60. Kelbæk H, Thuesen L, Helqvist S, Kløvgaard L, Jørgensen E, Aljabbari S, Saunamäki K, Krusell LR, Jensen GVH, Bøtker HE, Lassen JF, Andersen HR, Thayssen P, Galløe A, Weert A van: The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:449–455
61. Khattab AA, Hamm CW, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, Kelm M, Levenson B, Nienaber CA, Sabin G, Tebbe U, Schneider S, Richardt G: Incidence and predictors of target vessel revascularization after sirolimus-eluting stent treatment for proximal left anterior descending artery stenoses among 2274 patients from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *Clin Res Cardiol* 2007;96:279–284
62. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Kim HS, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Seong IW, Cho JH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Park SJ: Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent for Patients With Long Coronary Artery Disease. *Circulation* 2006;114:2148–2153
63. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO: The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies. The Story of Major Adverse Cardiac Events and Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:701–707
64. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Fahy M, Leon MB, Moses JW, Mehran R, Stone GW: Paclitaxel-Eluting Coronary Stents in Patients With Diabetes Mellitus. Pooled Analysis From 5 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:708–715
65. Kleinbaum DG, Klein M: Survival Analysis; A Self-Learning Text (Second Edition), Springer 2005
66. Kornowski R, Lansky A: Current Perspectives on Interventional Treatment Strategies in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:245–254

67. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, Heerebeek L van, Kiemeneij F, Slagboom T, Wieken R van der, Tijssen JGP, Rensing BJ, Patterson M: Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105-1113
68. Labriollo A de, Pakala R, Bonello L, Lemesle G, SCheinowitz M, Waksman R: Paclitaxel-Eluting Balloon. From Bench to Bed. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:643-652
69. Lange RA, Flores ED, Hillis LD: Restenosis after coronary balloon angioplasty. *Annu. Rev. Med.* 1991;42:127-132
70. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, O'Shaughnessy C, Applegate RA, Cannon LA, Mooney M, Farah A, Tannenbaum MA, Yakubov S, Kereiakes DJ, Wong SC, Kaplan B, Cristea E, Stone GW, Leon MB, Knopf WD, O'Neill WW: Non-Polymer Based Paclitaxel-Coated Coronary Stents for the Treatment of Patients With De Novo Coronary Lesions. Angiographic of the DELIVER Clinical Trial. *Circulation* 2004;109:1948-1954
71. Lee CW, Kim SH, Suh J, Park DW, Lee SH, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ: Long-Term Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation for Treatment of Restenosis Within Bare-Metal Versus Drug-Eluting Stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:594–598
72. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Hong MK, Rhee KS, Chae JK, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Kim HS, Park SJ: A Randomized Comparison of Sirolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stent Implantation in Patients With Diabetes Mellitus. 2-Year Clinical Outcomes of the DES-DIABETES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:812–813
73. Lichtlen PR: Ambulate Koronarangiographie und PTCA. *Herz* 1998;23:1-3
74. Lorenzo E Di, Sauro R, Varricchio A, Carbone G, Cortese G, Capasso M, Lanzillo T, Manganelli F, Mariello C, Siano F, Pagliuca MR, Stanco G, Rosato G, Luca G DE: Long-Term Outcome of Drug-Eluting Stents Compared With Bare Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Results of the Paclitaxel- or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty (PASEO) Randomized Trial. *Circulation* 2009;120:964-972

75. Maeng M, Jensen LO, Galloe AM, Thayssen P, Christiansen EH, Hansen KN, Helqvist S, Botker HE, Lassen JF, Thuesen L: Comparison of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Coronary Stent in Patients With Diabetes Mellitus. The Diabetes and Drug-Eluting Stent (DiabeDES) Randomized Angiography Trial. *Am J Cardiol* 2009;103:345–349
76. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schühlen, Dirschinger J, Schömig A: Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003;24:1523–1530
77. Menozzi A, Solinas E, Ortolani P, Repetto A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Magagnini E, Vignali L, Bonizzoni E, Merlini PA, Cavallini C, Ardissino D: Twenty-four months clinical outcomes of sirolimus-eluting stents for the treatment of small coronary arteries. The long-term SES-SMART clinical study. *Eur Heart J*. 2009;30:2095–2101
78. Mirabella F, Francaviglia B, Capodanno D, Salvo Di ME, Galassi AR, MD, Ussia GP, Capranzano P, Tamburino C: Treatment of Multilesion Coronary Artery Disease with Simultaneous Drug-Eluting and Bare-Metal Stent Implantation. Clinical Follow-up and Angiographic Mid-Term Results. *J Invasive Cardiol* 2009;21:145–150
79. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HS: Sirolimus- vs. Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Coronary Artery Lesions. The REALITY Trial: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;295:895-904
80. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Es GA van, Stoll HP, Snead D, Mauri L, Cutlip DE, Sousa E: Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Five-Year Results of the RAVEL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1299–1304
81. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R: Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization (RAVEL). *N Engl J Med* 2002;346:1773–1780

82. Mueller RL, Sanborn TA: The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *AM HEART J* 1995;129:146-172
83. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig A: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO-2) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283–1288
84. Pan M, Lezo JS de, Medina A Romero M, Segura J, Pavlovic D, Delgado A, Ojeda S, Melián F, Herrador J, Urena I, Burgos L: Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: A randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004;148:857–864
85. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P Hunziker P, Mueller C, Nietlispach F, Leibundgut G, Bader F, Kaiser C: Long-term benefit–risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year of BASKET. *Eur Heart J* 2009;30:16–24
86. Resl M, Clodi M: Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen. Epidemiologie zur Morbidität und Mortalität. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:3-7
87. Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF, Navia J, Alemparte MR, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF: Five-Year of the Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multiple Vessel Disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582–588
88. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo D, Gómez-Hospital J, Alfonso F, Hernandez-Antolín R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernandez C, Fernández-Avilés F, Macaya C: Randomised comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175–2183
89. Sachs L, Hedderich J: Angewandte Statistik –Methodensammlung mit R (13. aktualisierte Auflage) (Hrsg), Springer 2009
90. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ: The Canadian Study of the Sirolimus-Eluting Stent in

- the Treatment of Patients With Long De Novo Lesions in Small Native Coronary Arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110–1115
91. Scheller B, Cremers B, Clever YP, Speck U: Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter – PACCOATH. *Clin Res Cardiol* 2008; Suppl 3:I/90–I/94
 92. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U: Treatment of Coronary In-Stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113–2124
 93. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U: Two year after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2008;97:773–781
 94. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093–1099
 95. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Lezo JS de, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Lorenzo E di, Wu J, Jüni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A: A Meta-Analysis of 16 Randomized Trials of Sirolimus-Eluting Stents Versus Paclitaxel Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373–1380
 96. Seldinger SI: Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique by Sven Ivar Seldinger. *Acta Radiologica [Old Series]* 1953;39:368–376
 97. Seo JB, Jeon HK, Park KW, Park JS, Bae JH, Kim SW, Moon KW, Choi JW, Lee SG, Chung WY, Youn TJ, Kim SJ, Kim DI, Kim BO, Hyon MS, Park KS, Cha TJ, Hwang HK, Hur SH, Kim HS: Study protocol: Efficacies of the new Paclitaxel-eluting Coroflex Please™ Stent in percutaneous coronary intervention; comparison of efficacy between Coroflex Please™ and Taxus™ (ECO-PLEASANT) trial: study rationale and design. *Trials* 2009;10:98
 98. Serruys PW, Jaegere P de, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel P van den, Delcan J, Morel MA: A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994;331:489–495

99. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, Brand M van den, Bass EJ, Dyck N Van, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972
100. Serruys PW, Ong ATL, Herwerden LA van, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJRM, Schönberger JPMA, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F: Five-Year Outcomes After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. The Final Analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575–581
101. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, Bruyne B de, Morice MC, Colombo A, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Hamm C, Schuijjer M, Rademaker T, Wittebols K, Stoll HP: 5-Year Clinical Outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Patients With Multivessel De Novo Coronary Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1093–1101
102. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706
103. Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G: Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Der Kardiologe* 2007;1:84–111
104. Silber S, Colombo A, Banning AP, Hauptmann K, Drzewiecki J, Grube E, Dudek D, Baim DS: Final 5-Year Results of the TAXUS II Trial. A Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for De Novo Coronary Artery Lesions. *Circulation* 2009;120:1498-1504
105. Solinas E, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane AJ, Morice MC, Popma JJ, Schofer J, Schampaert E, Pucelikova T, Aoki J, Fahy M, Dangas GD, Moses JW, Cutlip DE, Leon MB, Mehran R: Gender-Specific Outcomes

- After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2111–2116
106. Sones FM, Shirey EK, Proudfit WL, Wescott RN: Cine-coronary arteriography. *Circulation* 1959;20:773
 107. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C: Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction (TYPHOON). *N Engl J Med* 2006;355:1093-1104
 108. Statistisches Bundesamt Deutschland (Destatis) 2007
 109. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L: Randomized Study on Simple Versus Complex Stenting of Coronary Artery Bifurcation Lesions. The Nordic Bifurcation Study. *Circulation* 2006;114:1955-1961
 110. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, Lezo JS de, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P: Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents. A collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:937–948
 111. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O’Shaughnessy CD, Maio S De, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME: Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease. Randomized Controlled Trial (TAXUS V). *JAMA* 2005;294:1215-1223
 112. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME: A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease (TAXUS IV). *N Engl J Med* 2004;350:221-231
 113. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Mökel M,

- Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R: Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI Trial). *N Engl J Med* 2009;360:1946-1959
114. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MAR, Kiemeneij F, Berg JM ten, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG: Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II). A Randomized Comparison of Bare Metal Stent Implantation With Sirolimus-Eluting Stent Implantation for the Treatment of Total Coronary Occlusions. *Circulation*. 2006;114:921-928
115. Tsuchiya Y, Lansky AJ, Costa RA, Mehran R, Pietras C, Shimada Y, Sonoda S, Cristea E, Negoita M, Dangas GD, Moses JW, Leon MB, Fitzgerald PJ, Müller R, Störger H, Hauptmann KE, Grube E: Effect of *Everolimus*-Eluting Stents in Different Vessel Sizes (from the Pooled FUTURE I and II Trials). *Am J Cardiol* 2006;98:464-469
116. Twisk PH van, Daemen J, Kukreja N, Domburg RT van, Serruys PW: Four-year safety and efficacy of the unrestricted use of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in coronary artery bypass grafts. *EuroInter* 2008;4:311-317
117. Unverdorben M, Degenhardt R, Vallbracht C, Wiemer M, Horstkotte D, Schneider H, Nienaber C, Bocks W, Gross M, Boxberger M: The Paclitaxel-Eluting CoroflexTM Please Stent Pilot Study (PECOPS I): Acute and 6-Month Clinical and Angiographic. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:703-710
118. Unverdorben M, Degenhardt R, Wiemer M, Horstkotte D, Schneider H, Nienaber C, Bocks W, Gross M, Boxberger M, Vallbracht C: The Paclitaxel-Eluting CoroflexTM Please Stent Study (PECOPS I): The 3-Year Clinical. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:674-682
119. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocks W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B: Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-2994
120. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Heuvel P van den, Convens C, Bruining N, Branden F van den, Langenhove G van: Randomized Double-

- Blind Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent Implantation in Diseased Saphenous Vein Grafts. Six-Month Angiographic, Intravascular Ultrasound, and Clinical of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2423–2431
121. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Heuvel P van den, Convens C, Branden F van den, Langenhove G van: Increased Late Mortality After Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Diseased Saphenous Vein Grafts. Results From the Randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:261–267
122. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, Ellis SG, Coleman P, Hill C, Shi C, Cutlip DE, Kuntz RE, Moses JW: Two-Year Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Results From the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1350–1355
123. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, Cohen SA, Wang H, Cutlip DE, Moses JW: Five-Year After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1488–1497
124. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR: Prevention of Lesion Recurrence in Chronic Total Coronary Occlusions by Paclitaxel-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2301–2306
125. Wexberg P, Weidinger F: Revaskularisation der koronaren Herzerkrankung bei Diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2010;160/1–2:40–43
126. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, Granada JF, Marulkar S, Nassif D, Cohen DJ, Kleiman NS: Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents (EVENT Registry). *JAMA* 2007;297:2001–2009
127. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tüller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sütsch G, Maier W, Lüscher T, Hess OM, Egger M, Meier B: Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653–662

128. Yan BP, Ajani AE, New G, Duffy SJ, Farouque O, Shaw J, Sebastian M, Lew R, Brennan A, Andrianopoulos N, Reid C, Clark DJ: Are drug-eluting stents indicated in large coronary arteries? Insights from a multi-centre percutaneous coronary intervention registry. *Int J Cardiol* 2008;130,374–379
129. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test - Artikel Nr. 16 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch med Wochenschr* 2007b;132:e39-e41
130. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode - Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch med Wochenschr* 2007a;132:e36-e38

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Patienten- und Stentverteilung	10
Abb. 2:	ausgeglichener koronarer Versorgungstyp	19
Abb. 3:	Anzahl der Risikofaktoren pro Patient (n = 744)	26
Abb. 4:	Verteilung der Stenttypen (n = 744)	27
Abb. 5:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE	32
Abb. 6:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von STEMI	32
Abb. 7:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von NSTEMI	33
Abb. 8:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TVR	33
Abb. 9:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR	34
Abb. 10:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von ACVB	34
Abb. 11:	Ereignisfreiheit bis zum Tod	35
Abb. 12:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Patienten mit mehreren Stents	37
Abb. 13:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Diabetikern	38
Abb. 14:	Anzahl der Risikofaktoren pro Patient (n = 125)	41
Abb. 15:	Anzahl der Stents pro Patient (n = 125); Die Angaben sind bis 6 Stents dargestellt.	41
Abb. 16:	Verteilung der Stenttypen (n = 462)	42
Abb. 17:	Ereignis MACE (patientenbezogen, n = 125)	46
Abb. 18:	Ereignis MACE (stentbezogen, n = 462)	47
Abb. 19:	Ereignis MACE (stentbezogen BMS vs. DES, n = 462)	47
Abb. 20:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (n = 125)	48
Abb. 21:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (n = 462)	49
Abb. 22:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR (n = 462)	49
Abb. 23:	Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Diabetikern	50
Abb. 24:	Ereignis TLR bifurkations- und läsionstypbezogen: Signifikanter Unterschied bei B2 Läsionen	51
Abb. 25:	Ereignis TLR gefäßbezogen: Signifikanter Unterschied in dem RIVA	52
Abb. 26:	Ereignisfreiheit TLR bezogen auf den Läsionstyp	53

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Basisdaten der Patienten	10
Tabelle 2:	Anamnese der Patienten und Risikofaktoren für KHK	11
Tabelle 3:	kardiovaskuläre Charakteristika der Patienten	12
Tabelle 4:	Follow-up der Patienten	13
Tabelle 5:	BMI Klassifikation	14
Tabelle 6:	Verteilung von Alter und Geschlecht (n = 744)	24
Tabelle 7:	Anamnese der Patienten und Risikofaktoren für KHK (n = 744)	26
Tabelle 8:	Anzahl der Stents pro Patient	27
Tabelle 9:	Symptome, kardiovaskuläre Ereignisse vor PCI (n = 744)	28
Tabelle 10:	Charakteristika der Zielläsion (n = 744)	29
Tabelle 11:	Charakteristika des Stents (n = 744)	29
Tabelle 12:	Kontrolluntersuchungen (n = 744)	30
Tabelle 13:	Ereignis MACE	31
Tabelle 14:	Ereignisfreiheit MACE nach 6,12,24 und 48 Monaten	35
Tabelle 15:	Ereignisfreiheit MACE bei Patienten mit mehreren Stents nach 6, 12 und 24 Monaten	37
Tabelle 16:	Ereignisfreiheit TLR bei Diabetikern nach 6, 12, 24 und 48 Monaten	38
Tabelle 17:	Risikofaktoren für KHK in der Anamnese (n = 125)	40
Tabelle 18:	Symptome, kardiovaskuläre Ereignisse vor PCI (n = 462)	43
Tabelle 19:	Charakteristika der Zielläsion (n = 462)	44
Tabelle 20:	Charakteristika des Stents (n = 462)	44
Tabelle 21:	Kontrolluntersuchungen (n = 125)	45
Tabelle 22:	Ereignisfreiheit AMI, ACVB und Tod nach 6, 12, 24 und 36 Monaten (n = 125)	48
Tabelle 23:	Ereignisfreiheit TLR und TVR nach 6, 12, 24 und 36 Monaten (n = 462)	50
Tabelle 24:	Ereignisfreiheit TLR bei Diabetikern nach 6, 12 und 24 Monaten	51
Tabelle 25:	Ereignisfreiheit TLR bezogen auf die Koronargefäße nach 6,12 und 24 Monaten	53
Tabelle 26:	Ereignisse Coroflex® vs. Coroflex®Blue	54

Tabelle 27: Ereignisse Coroflex® Please vs. Taxus® Express® vs. Taxus® Liberté®	54
Tabelle 28: Vergleich der Anamnesen der Marburger Patienten mit anderen Studien	60
Tabelle 29: Vergleich der Ergebnisse MACE und TLR mit anderen Studien	68
Tabelle 30: Vergleich der Ergebnisse Tod, AMI und ACVB mit anderen Studien	72

8.3 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist nicht Bestandteil dieser Online-Veröffentlichung.

8.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die folgenden Damen und Herren:

Austermann, Barth, Coca, Czubayko, Daut, Dibbets, Feuser, Flores-de-Jacoby, Gente, Gloerfeld, Grundmann, Hasilik, Holzheidt, Höffken, Koolman, Lill, Löffler, Lotzmann, Maisch, Mandrek, Mengel, Mittag, Jablonski-Momeni, Neff, Neumüller, Nonnenmacher, Pancherz, Pieper, Ramaswamy, Richter, Röhm, Seitz, Sesterhenn, Sonntag, Stachniss, Steiniger, Stelzel, Stiletto, Stoll, Suske, Teymoortash, Wennemuth, Werner.

8.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Maisch für die Überlassung eines interessanten Dissertationsthemas und die Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Sitter danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der statistischen Daten und die geduldige Beantwortung meiner Fragen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Sattler für die Einführung in die Datenerhebung und den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors der Universitätsklinik Marburg für ihre freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Freund Michael und meiner Mutter für das konstruktive Korrekturlesen und die ständige Motivation.

Vielen Dank an meine Familie und meine Freunde, die an mich geglaubt haben.

8.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin in Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Vergleich von Drug-Eluting Stents und konventionellen Bare-Metal Stents im Langzeitverlauf bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung“

in der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Maisch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den

8.7 Summary

In randomized studies drug-eluting stents (DES) show an advantage over bare-metal stents (BMS) concerning the risk of restenosis. These studies mostly include certain patient groups observed over a short period of time.

The analysis of this registry is supposed to provide an overall picture in the long-term for patients with coronary heart disease, without excluding certain groups of patients. Furthermore, this work aims at comparing both BMS and DES implantations *in one patient*, at the same time because in this case the entry requirements are identical concerning the anamnesis. Particularly target lesion revascularisation (TLR) is considered in more detail when it comes to target lesion.

The Marburg Stent Registry contains data of 869 patients who received a total number of 1.691 stents in the period from January 1st 2004 to December 31st 2006. Following BMS stents were included: Coroflex[®], Coroflex[®]Blue and following DES stents were included: Coroflex[®]Please, Taxus[®]Liberté[®] and Taxus[®]Express[®].

The patients were divided into three groups: Firstly, patients, who received only BMS, secondly, patients, who received only DES, and thirdly, patients, who received both BMS and DES. A subgroup analysis of diabetic patients was also conducted. Ultimate objective of the study was the occurrence of MACE (death, CABG surgery, myocardial infarction, TVR, TLR) after 48 months as well as the survival time analysis using the Kaplan Meier method.

The results of DES vs. BMS *in different patients* showed significant differences in baseline characteristics. DES patients showed more risk factors in their anamneses. After 4 years there was no significant difference between the patient groups (DES or BMS) in terms of MACE rate. Moreover, after 4 years freedom from TLR and TVR were not significantly different. Freedom from myocardial infarction, CABG surgery and death were similar in both groups and amounted to about 80%.

The results of DES vs. BMS *in one patient* showed a significant difference after 3 years with an advantage in the DES with regards to the TLR rate and TVR rate.

After 24 months, freedom from MACE resulted in 23.7% for the patients. Freedom from myocardial infarction, CABG surgery and death resulted in more than 88%.

In contrast to BMS, DES showed a reduced TLR rate in diabetic patients. Concerning the lesion, the evaluation showed an increased rate of TLR of BMS in bifurcations in

lesions of type B2 and C and in the LAD. Leaving aside the stent type a similar freedom from TLR occurred after 2 years in the LAD, the RCX and RCA. Moreover, an increased number of events in the vein graft and in smaller vessels could be observed. In contrast to A, B1 and B2 lesions, type C lesions had the lowest freedom from TLR after 3 years.

In contrast to randomized studies, the Marburg Stent Registry shows increased MACE and TLR rates. This is due to worse conditions concerning the input history of the anamnesis and the cardiac data. Furthermore, care must be taken because our definition of MACE included more event types than in comparable studies. A non-integration of revascularization (TLR or TVR) in the MACE definition leads to a significant reduction in MACE rates.

Concerning the implantation of BMS and DES *in one patient* there were, significant differences favouring DES, as also described in literature. In contrast, there were no significant differences in the implantation of stents *in different patients*. Compared to the results of our registry, the randomized studies SIRIUS, RAVEL, TAXUS II and TAXUS IV demonstrated a similar number of BMS events and a reduced number of events in the DES group. The TAXUS V and TAXUS VI studies, which examined more complex lesions, presented almost identical event rates regarding MACE and TLR in the DES. Our results showed no significant differences between DES and BMS groups, regarding the events of death, myocardial infarction and CABG surgery, which also corresponds to current literature.

In diabetic patients as well as in bifurcations and in lesions of type B2 and C DES demonstrate an advantage over BMS regarding a new TLR after stent implantation.

A new prospective randomized study should take a closer look at potential differences within the DES (Taxus[®]Liberte[®]/ Express[®] and Coroflex[®]Please) and BMS (Coroflex[®] and Coroflex[®]Blue) group. This requires a sufficient and equal number of stents in each group.

8.8 Tabellen zu den Abbildungen

Abb. 3: Anzahl der Risikofaktoren pro Patient (n = 744) (S. 26)

			Stentklasse		Total
			BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
risk7	,00	Count	2	0	2
		% within Stentklasse	,3%	,0%	,3%
	1,00	Count	33	3	36
		% within Stentklasse	5,2%	2,7%	4,8%
	2,00	Count	120	17	137
		% within Stentklasse	18,9%	15,5%	18,4%
	3,00	Count	159	15	174
		% within Stentklasse	25,1%	13,6%	23,4%
	4,00	Count	148	28	176
		% within Stentklasse	23,3%	25,5%	23,7%
	5,00	Count	107	19	126
		% within Stentklasse	16,9%	17,3%	16,9%
	6,00	Count	50	17	67
		% within Stentklasse	7,9%	15,5%	9,0%
	7,00	Count	9	8	17
		% within Stentklasse	1,4%	7,3%	2,3%
	8,00	Count	6	3	9
		% within Stentklasse	,9%	2,7%	1,2%
Total		Count	634	110	744
		% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%

Stentklasse		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
risk7	BMS = Stent 0 + 1	634	3,6088	1,46307	,05811
	DES = Stent 2, 3, 4	110	4,2818	1,68170	,16034

Abb. 4: Verteilung der Stenttypen (n = 744) (S. 27)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Coroflex BMS	386	51,9	51,9	51,9
	Coroflex Blue	248	33,3	33,3	85,2
	Coroflex Please	29	3,9	3,9	89,1
	Taxus Liberte	51	6,9	6,9	96,0
	Taxus Express	30	4,0	4,0	100,0
	Total	744	100,0	100,0	

Abb. 5: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (S. 32)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	634	215	419	66,1%
DES = Stent 2, 3, 4	110	34	76	69,1%
Gesamt	744	249	495	66,5%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1007,588	40,503	928,202	1086,974	1030,000	135,199	765,011	1294,989
DES = Stent 2, 3, 4	967,227	75,121	819,989	1114,464	961,000	.	.	.
Gesamt	1012,677	37,823	938,544	1086,810	1030,000	131,493	772,274	1287,726

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgr ade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,655	1	,418
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,375	1	,123
Tarone-Ware	1,435	1	,231

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 6: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von STEMI (S. 32)**Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	616	21	595	96,6%
DES = Stent 2, 3, 4	110	1	109	99,1%
Gesamt	726	22	704	97,0%

Mittelwerte für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)			
	Schätzer	Standard -fehler	95%- Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1713,749	25,619	1663,537	1763,962
DES = Stent 2, 3, 4	1526,850	14,079	1499,255	1554,445
Gesamt	1726,535	22,379	1682,672	1770,398

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgr ade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,912	1	,167
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,309	1	,253
Tarone-Ware	1,573	1	,210

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 7: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von NSTEMI (S. 33)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	616	21	595	96,6%
DES = Stent 2, 3, 4	110	6	104	94,5%
Gesamt	726	27	699	96,3%

Mittelwerte für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1699,903	29,354	1642,369	1757,437
DES = Stent 2, 3, 4	1375,718	63,993	1250,292	1501,143
Gesamt	1680,077	29,964	1621,349	1738,806

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,860	1	,354

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 8: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TVR (S. 33)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	610	64	546	89,5%
DES = Stent 2, 3, 4	109	14	95	87,2%
Gesamt	719	78	641	89,2%

Mittelwerte für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1515,767	39,466	1438,415	1593,120
DES = Stent 2, 3, 4	1289,980	62,510	1167,460	1412,499
Gesamt	1512,476	35,984	1441,946	1583,005

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,123	1	,726

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 9: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR (S. 34)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	610	100	510	83,6%
DES = Stent 2, 3, 4	109	17	92	84,4%
Gesamt	719	117	602	83,7%

Mittelwerte für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1421,444	38,922	1345,156	1497,732
DES = Stent 2, 3, 4	1234,092	67,787	1101,229	1366,955
Gesamt	1421,733	35,854	1351,459	1492,007

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,353	1	,552

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 10: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von ACVB (S. 34)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	622	41	581	93,4%
DES = Stent 2, 3, 4	110	3	107	97,3%
Gesamt	732	44	688	94,0%

Mittelwerte für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1610,703	34,428	1543,224	1678,182
DES = Stent 2, 3, 4	1474,980	39,328	1397,898	1552,062
Gesamt	1628,554	30,858	1568,073	1689,035

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,804	1	,094

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 11: Ereignisfreiheit bis zum Tod (S. 35)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	634	42	592	93,4%
DES = Stent 2, 3, 4	110	3	107	97,3%
Gesamt	744	45	699	94,0%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1575,362	40,899	1495,200	1655,524	1746,000	.	.	.
DES = Stent 2, 3, 4	1471,128	40,799	1391,161	1551,095
Gesamt	1590,389	38,271	1515,379	1665,400	1746,000	.	.	.

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,223	1	,136

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 12: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Patienten mit mehreren Stents (S. 37)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	693	131	562	81,1%
DES = Stent 2, 3, 4	53	16	37	69,8%
Gesamt	746	147	599	80,3%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1336,360	39,246	1259,438	1413,281	1725,000	339,285	1060,001	2389,999
DES = Stent 2, 3, 4	746,818	70,082	609,457	884,178	890,000	207,468	483,362	1296,638
Gesamt	1294,007	40,347	1214,928	1373,086	1725,000	340,704	1057,221	2392,779

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,460	1	,117

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 13: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Diabetikern (S. 38)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	167	34	133	79,6%
DES = Stent 2, 3, 4	42	6	36	85,7%
Gesamt	209	40	169	80,9%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	1202,813	62,231	1080,840	1324,785
DES = Stent 2, 3, 4	1268,671	101,127	1070,462	1466,881
Gesamt	1223,929	54,531	1117,048	1330,811

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits- grade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,547	1	,214

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 14: Anzahl der Risikofaktoren pro Patient (n = 125) (S. 41)

N	Valid	125
	Missing	0
Mean		4,1840
Median		4,0000
Std. Deviation		1,57799
Minimum		1,00
Maximum		9,00

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1,00	2	1,6	1,6	1,6
2,00	14	11,2	11,2	12,8
3,00	28	22,4	22,4	35,2
4,00	37	29,6	29,6	64,8
5,00	18	14,4	14,4	79,2
6,00	16	12,8	12,8	92,0
7,00	7	5,6	5,6	97,6
8,00	1	0,8	,8	98,4
9,00	2	1,6	1,6	100,0
Total	125	100,0	100,0	

Abb. 15: Anzahl der Stents pro Patient (n = 125); Die Angaben sind bis 6 Stents dargestellt. (S. 41)

Anzahl der Stents	Gesamt Stentanzahl pro Patient	Anzahl der DES pro Patient	Anzahl der BMS pro Patient
1	0	87	45
2	36	23	39
3	33	10	26
4	22	5	7
5	18	1	5
6	9	0	1

Abb. 16: Verteilung der Stenttypen (n = 462) (S. 42)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Coroflex BMS	121	26,2	26,2	26,2
Coroflex Blue	154	33,3	33,3	59,5
Coroflex Please	61	13,2	13,2	72,7
Taxus Liberte	95	20,6	20,6	93,3
Taxus Express	31	6,7	6,7	100,0
Total	462	100,0	100,0	

Abb. 17: Ereignis MACE (patientenbezogen, n = 125) (S. 46)

MACE	Anzahl der Patienten	Relative Anzahl der Patienten in %
gesamt	82	65,5
AMI	17	13,6
ACVB	7	5,6
TLR	67	53,6
TVR	60	48
Tod	7	5,6

Abb. 18 und 19: Ereignis MACE (stentbezogen, n = 462) (S. 47)

			Stentklasse		Total
			BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
MACE	nein	Count	108	121	229
		% within Stentklasse	39,3%	64,7%	49,6%
	ja	Count	167	66	233
		% within Stentklasse	60,7%	35,3%	50,4%
Total	Count		275	187	462
	% within Stentklasse		100,0%	100,0%	100,0%

			Stentklasse		Total
			BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
fu_tvr	nein	Count	183	155	338
		% within Stentklasse	66,5%	82,9%	73,2%
	ja	Count	89	29	118
		% within Stentklasse	32,4%	15,5%	25,5%
	fehlende Angaben	Count	3	3	6
		% within Stentklasse	1,1%	1,6%	1,3%
Total	Count		275	187	462
	% within Stentklasse		100,0%	100,0%	100,0%

			Stentklasse		Total
			BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
fu_tlr	nein	Count	153	159	312
		% within Stentklasse	55,6%	85,0%	67,5%
	ja	Count	119	25	144
		% within Stentklasse	43,3%	13,4%	31,2%
	fehlende Angaben	Count	3	3	6
		% within Stentklasse	1,1%	1,6%	1,3%
Total	Count	275	187	462	
	% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%	

Abb. 20: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (n = 125) (S. 48)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
125	82	43	34,4%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert(a)				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
390,588	37,962	316,182	464,994	200,000	22,515	155,870	244,130

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 21: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von MACE (n = 462) (S. 49)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	275	167	108	39,3%
DES = Stent 2, 3, 4	187	66	121	64,7%
Gesamt	462	233	229	49,6%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	431,007	27,687	376,741	485,274	246,000	26,813	193,447	298,553
DES = Stent 2, 3, 4	771,838	68,896	636,801	906,875	757,000	120,826	520,182	993,818
Gesamt	563,293	36,722	491,319	635,268	364,000	44,598	276,587	451,413

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	27,489	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 22: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR (n = 462) (S. 49)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	275	119	156	56,7%
DES = Stent 2, 3, 4	187	25	162	86,6%
Gesamt	462	144	318	68,8%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stentklasse	Mittelwert(a)				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	575,910	35,213	506,893	644,927	573,000	121,200	335,448	810,552
DES = Stent 2, 3, 4	1242,441	58,818	1127,157	1357,725	1535,000	682,420	197,457	2872,543
Gesamt	909,784	47,135	817,399	1002,170	950,000	155,028	646,145	1253,855

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	43,671	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 23: Ereignisfreiheit bis zum Eintreten von TLR bei Diabetikern (S. 50)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stentklasse	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BMS = Stent 0 + 1	81	41	40	49,4%
DES = Stent 2, 3, 4	70	6	64	91,4%
Gesamt	151	47	104	68,9%

Stentklasse	Mittelwert ^a			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	465,265	49,355	368,529	562,002
DES = Stent 2, 3, 4	935,840	44,270	849,072	1022,609
Gesamt	686,521	42,544	603,133	769,908

Stentklasse	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
BMS = Stent 0 + 1	246,000	46,865	154,145	337,855
DES = Stent 2, 3, 4
Gesamt

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	31,293	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Stentklasse.

Abb. 24: Ereignis TLR bifurkations- und läsionstypbezogen: Signifikanter Unterschied bei B2 Läsionen (S. 51)

bifurk				Stentklasse		Total
				BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
0	fu_tlr	nein	Count	755	219	974
			% within Stentklasse	77,0%	83,6%	78,4%
	ja		Count	203	39	242
			% within Stentklasse	20,7%	14,9%	19,5%
	fehlende Angaben		Count	22	4	26
			% within Stentklasse	2,2%	1,5%	2,1%
1	fu_tlr	nein	Count	267	55	322
			% within Stentklasse	69,9%	82,1%	71,7%
	ja		Count	93	12	105
			% within Stentklasse	24,3%	17,9%	23,4%
	fehlende Angaben		Count	22	0	22
			% within Stentklasse	5,8%	,0%	4,9%
	Total		Count	980	262	1242
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
	fu_tlr	nein	Count	267	55	322
			% within Stentklasse	69,9%	82,1%	71,7%
	ja		Count	93	12	105
			% within Stentklasse	24,3%	17,9%	23,4%
	fehlende Angaben		Count	22	0	22
			% within Stentklasse	5,8%	,0%	4,9%
	Total		Count	382	67	449
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%

Läsionstyp				Stentklasse		Total
				BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
A	fu_tlr	nein	Count	39	2	41
			% within Stentklasse	88,6%	100,0%	89,1%
	ja		Count	5	0	5
			% within Stentklasse	11,4%	,0%	10,9%
	Total		Count	44	2	46
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
B1	fu_tlr	nein	Count	232	35	267
			% within Stentklasse	87,2%	87,5%	87,3%
	ja		Count	34	5	39
			% within Stentklasse	12,8%	12,5%	12,7%
	Total		Count	266	40	306
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
B2	fu_tlr	nein	Count	332	96	428
			% within Stentklasse	74,6%	88,9%	77,4%
	ja		Count	113	12	125
			% within Stentklasse	25,4%	11,1%	22,6%
	Total		Count	445	108	553
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
C	fu_tlr	nein	Count	213	51	264
			% within Stentklasse	71,7%	81,0%	73,3%
	ja		Count	84	12	96
			% within Stentklasse	28,3%	19,0%	26,7%
	Total		Count	297	63	360

Läsionstyp				Stentklasse		Total
				BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
A	fu_tlr	nein	Count	39	2	41
			% within Stentklasse	88,6%	100,0%	89,1%
		ja	Count	5	0	5
			% within Stentklasse	11,4%	,0%	10,9%
		Total	Count	44	2	46
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
B1	fu_tlr	nein	Count	232	35	267
			% within Stentklasse	87,2%	87,5%	87,3%
		ja	Count	34	5	39
			% within Stentklasse	12,8%	12,5%	12,7%
		Total	Count	266	40	306
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
B2	fu_tlr	nein	Count	332	96	428
			% within Stentklasse	74,6%	88,9%	77,4%
		ja	Count	113	12	125
			% within Stentklasse	25,4%	11,1%	22,6%
		Total	Count	445	108	553
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
C	fu_tlr	nein	Count	213	51	264
			% within Stentklasse	71,7%	81,0%	73,3%
		ja	Count	84	12	96
			% within Stentklasse	28,3%	19,0%	26,7%
		Total	Count	297	63	360
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%

Abb. 25: Ereignis TLR gefäßbezogen: Signifikanter Unterschied in dem RIVA (S. 52)

fu_tlr * Stentklasse * Crosstabulation

keine				Stentklasse		Total
				BMS = Stent 0 + 1	DES = Stent 2, 3, 4	
,00	fu_tlr	nein	Count	285	125	410
			% within Stentklasse	74,0%	88,7%	77,9%
	ja		Count	100	16	116
			% within Stentklasse	26,0%	11,3%	22,1%
	Total		Count	385	141	526
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
1,00	fu_tlr	nein	Count	202	41	243
			% within Stentklasse	82,1%	80,4%	81,8%
	ja		Count	44	10	54
			% within Stentklasse	17,9%	19,6%	18,2%
	Total		Count	246	51	297
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
2,00	fu_tlr	nein	Count	378	64	442
			% within Stentklasse	80,9%	80,0%	80,8%
	ja		Count	89	16	105
			% within Stentklasse	19,1%	20,0%	19,2%
	Total		Count	467	80	547
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
3,00	fu_tlr	nein	Count	132	35	167
			% within Stentklasse	74,6%	87,5%	77,0%
	ja		Count	45	5	50
			% within Stentklasse	25,4%	12,5%	23,0%
	Total		Count	177	40	217
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%
7,00	fu_tlr	nein	Count	25	9	34
			% within Stentklasse	58,1%	69,2%	60,7%
	ja		Count	18	4	22
			% within Stentklasse	41,9%	30,8%	39,3%
	Total		Count	43	13	56
			% within Stentklasse	100,0%	100,0%	100,0%

Abb. 26: Ereignisfreiheit TLR bezogen auf den Läsionstyp (S. 53)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Läsionstyp	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A	39	5	34	87,2%
B1	220	32	188	85,5%
B2	388	91	297	76,5%
C	250	74	176	70,4%
Gesamt	897	202	695	77,5%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Läsionstyp	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A	1467,127	111,938	1247,727	1686,526
B1	1452,168	62,272	1330,114	1574,222
B2	1178,144	64,914	1050,912	1305,376	1535,000	377,280	795,531	2274,469
C	933,917	48,632	838,598	1029,236
Gesamt	1244,484	41,402	1163,337	1325,632

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,362	3	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Läsionstyp.